Institut für Toxikologie der Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
Direktor: Professor Dr.D.Henschler

BINDUNG VON IMIPRAMIN AN WIEDERHOLT INTRAGASTRAL APPLIZIERTE AKTIVKOHLE BEI AKUTER VERGIFTUNG

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Werner Dietz
aus Mainz

Würzburg, den 19.März 1981

Institut für Toxikologie der Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
Direktor: Professor Dr.D.Henschler

BINDUNG VON IMIPRAMIN AN WIEDERHOLT INTRAGASTRAL APPLIZIERTE AKTIVKOHLE BEI AKUTER VERGIFTUNG

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Werner Dietz

aus Mainz

Würzburg, den 19.März 1981

Referent:	Professor Dr.Dietrich Henschler
Korreferent:	Professor Dr. Wolff Gross
Dekan:	Professor Dr. Karl-Heinrich Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: **3o.Juni 1981**

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

I N H A L T

A. ALLGEMEINER TEIL

1. Einleitung 1

2. Fragestellung 4

3. Beschreibung der trizyklischen Antidepressiva 5

a. chemische Merkmale 5

b. Wirkungsmechanismus 5

c. Pharmakokinetik 8

I. Resorption 8

II. Verteilung 1o

III. Metabolismus 11

IV. Ausscheidung 16

d. Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva 17

I. Toxizität 17

II. Symptomatik 18

III. Therapie 2o

B. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Prüfung der verwendeten Kohle und des Methylenblaues 24

2. Adsorptionsversuche mit Kohle und Methylenblau 25

3. Adsorption von Imipramin an Kohle bei verschiedenem pH 27

4. Versuchstiere 29

5. Versuchsanordnung 3o

6. Nachweismethode für Imipramin 32

a. Extraktion 32

b. Gaschromatographie 33

C. ERGEBNISSE

1. Blutkonzentrationen 34

2. Regression und Halbwertzeit 36

3. Mittelwerte der Steigungen 38

4. Mittelwerte der Halbwertzeiten 39

5. Test nach Man Whitney Wilcoxon 44

D. DISKUSSION 45

E. ZUSAMMENFASSUNG UND BEURTEILUNG 49

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0032

1. EINLEITUNG

Trizyklische Antidepressiva wurden in den fünfziger Jahren in die Therapie der Depressionen eingeführt (KUHN, 1957; AZIMA und VISPO, 1958). Seitdem nimmt die Zahl der Verordnungen von Antidepressiva ständig zu (BRAITHWAITE et al., 1972; MANOGUERRA, 1977). In den letzten Jahren werden trizyklische Antidepressiva außer bei Depressionen auch bei Enuresis nocturna verschrieben. Dabei wird der anticholinerge Effekt der trizyklischen Antidepressiva ausgenutzt. Dieser tritt im Gegensatz zu der antidepressiven Wirkung sofort mit Beginn der Therapie ein (FORTH, HENSCHLER, RUMMEL, 1980). Der zunehmende Verbrauch an trizyklischen Antidepressiva (CZESCH, 1977) führt zu einer Verbreitung dieser Substanz an einen Personenkreis, der wegen seiner Erkrankung eine Tendenz zum Selbstmord hat und sich leicht einen tödlichen Tablettenvorrat beschaffen kann.

Nach neueren Mitteilungen scheinen Drogenabhängige, die nach einer Methadontherapie wegen dann auftretender Depressionen mit trizyklischen Antidepressiva behandelt werden, zum Abusus mit denselben überzugehen. Dieser Personenkreis neigt sowohl zur Überdosierung als auch zum Suicid (COHEN et al., 1978). Kinder sind besonders gefährdet, da bereits wenige Tabletten genügen, um bei ihnen eine gefährliche Vergiftung hervorzurufen (STEEL et al., 1967; ASBACH und SCHULER, 1974). So berichten GOEL und SHANKS (1974) von 60 Kindern, die zwischen Januar 1966 und Juli 1973 in ihr Krankenhaus mit trizyklischer Antidepressivavergiftung eingeliefert wurden, daß 60 % das Pharmakon wegen Enuresis nocturna erhalten hatten. Davon seien die Hälfte in den letzten 18 Monaten des Berichtzeitraumes eingeliefert worden. Er errechnet eine minimale letale Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht.

In England nahmen die Selbstmordfälle mit trizyklischen Antidepressiva von 1973 - 127 Fälle auf 1974 - 164 Fälle zu. Das ist eine Steigerung von 1973 - 7,3 % auf 1974 - 9 % aller Fälle von Vergiftungsselbstmord (BREWER, 1976).

Die Gefährlichkeit dieser Intoxikation ist größer als Vergiftungen mit Barbituraten oder anderen Psychopharmaka (FRÉJAVILLE et al., 1971; CZESCH et al., 1977). Daraus ergibt sich die Bedeutung nach der Forderung einer zufriedenstellenden Therapie.

Die hohe Plasmaeiweißbindung der trizyklischen Antidepressiva von über 9o % (RASMUSSEN, 1965; GARD et al., 1973; LADER, 1974; MANOGUERRA, 1977), die ausgeprägte Lipophilie mit daraus resultierendem niedrigem Plasmaspiegel verhindern entscheidende Erfolge bei therapeutischen Maßnahmen wie Haemodialyse und Haemoperfusion (HARTHORNE et al., 1963;RASENACK und GATTENLÖHNER, 1976; CZESCH et al., 1977; ROSE, 1977). Forcierte Diurese kann zwar eine Erhöhung der Ausscheidung bewirken, da die renale Elimination aber sehr gering ist, kann der Gesamterfolg nun sehr bescheiden sein (SJÖQVIST et al., 1969; GARD et al., 1973; BICKEL, 1975). Da Haemodialyse und Haemoperfusion relativ aufwendige Verfahren sind, ein eingespieltes Team erfordern und besonders die Haemoperfusion mit Kohle nicht ohne Risiko ist (VOLANS, 1977), sollte ein zusätzliches Verfahren, das den Vorzug hat, daß es auch in kleinen Krankenhäusern mit relativ einfachen Mitteln durchgeführt werden kann, von Nutzen sein.

Eine solche einfache Methode ist zweifellos die Magenspülung. Sie ist dann besonders wirksam, wenn wie im Falle des Imipramin, die "non-ionic-diffusion" ausgenutzt werden kann.

Besteht in zwei wäßrigen Flüssigkeiten, die durch eine Lipidmembran getrennt sind, ein unterschiedlicher pH, so wird sich eine schwache Base in diesem System auf der sauren Seite anreichern, bis ein Gleichgewicht erreicht ist. Da nur nicht ionisierte Teilchen der schwachen Base die Lipidmembran passieren können, die schwache Base aber auf der sauren Seite sehr stark ionisiert ist, kann sich ein Diffusionsgleichgewicht zwischen den Nicht-Ionen erst dann ausbilden, wenn die Gesamtkonzentration auf der sauren Seite, dem Gleichgewicht entsprechend, höher ist (FORTH, HENSCHLER,

RUMMEL, 198o). Da Magen und Gefäßwände vereinfacht als Lipidmembran zwischen zwei verschiedenen Flüssigkeiten mit differentem pH aufgefaßt werden können, müßte sich Imipramin (pKa 7,9 - FENNER et al., 1974; BICKEL, 1975) im Magen in vergleichsweise hoher Konzentration anreichern. Wenn man das im Magen befindliche Imipramin an Aktivkohle adsorbiert und mittels Magenspülung aus dem Magen entfernt, muß aus dem Blut weiteres Imipramin in den Magen hineindiffundieren, bis sich zwischen den nicht ionisierten Anteilen des Imipramin wieder ein Gleichgewichtszustand hergestellt hat. Die Magenspülung darf dabei den pH des Magens nicht zur alkalischen Seite verschieben. Deshalb muß die Spülflüssigkeit einen pH-Wert im Bereich des Magen-pH haben.

2. FRAGESTELLUNG

Mir war die Aufgabe gestellt, zu prüfen, ob die Blutkonzentrationen mit Imipramin vergifteter Hunde schneller abfallen, wenn man eine Magenspülung mit carbo medicinalis und HCl mit einem pH von 1,o wiederholt vornimmt, im Vergleich zu Hunden, die nach einer Imipraminvergiftung sich selbst überlassen wurden, und im Vergleich zu Hunden, die nach einer Imipraminvergiftung nur einmalig eine geringe Menge Aktivkohle erhielten.

3. BESCHREIBUNG DER TRIZYKLISCHEN ANTIDEPRESSIVA

a. Chemische Merkmale

Imipramin ist das Hydrochlorid des N-(γ -Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyls und gehört in die Gruppe der Iminodibenzyle (HERRMANN, 1963). Toxic Substances LIST 1973: - 5H -Dibenz (b, f)azepine, 5-(3-(dimethylamino)propyl)-1o,11-dihydro-monohydrochlorid.

Schmelzpunkte:

Imipraminhydrochlorid	171 - 174 °C	(RAUWS und OLLING, 1976)
Desipraminhydrochlorid	211 - 216 °C	(RAUWS und OLLING, 1976)

pKa:

Imipramin	7,9	(FENNER et al., 1974)
	8 - 9	(BICKEL, 1975)
Desipramin	9,5	(SJÖQVIST et al., 1969)

Die Entwicklung dieser Substanzgruppe ist vom Chlorpromazin ausgegangen. Es besteht aus drei Sechsringen, die nicht genau in einer Ebene liegen. In 1o - Stellung befindet sich eine Dimethylaminopropyl -Seitenkette und in Stellung 3 ein Chloratom.

Wird das in Position 9 befindliche S-Atom durch zwei Kohlenstoffatome ersetzt, das Chloratom in Stellung 3 mit Wasserstoff ausgetauscht, so gelangt man zum Imipramin. Das relativ ebene Ringsystem des Chlorpromazin knickt um eine Achse, die durch den mittleren Ring läuft, ab, so daß Ring C fast senkrecht auf der Ebene steht (KUSCHINSKY, 1974).

b. Wirkungsmechanismus

Aus der Beobachtung, daß Halluzinogene wie zum Beispiel Lysergsäurediäthylamid oder Mescalin, psychische Störungen hervorrufen, kann man vermuten, daß bestimmte Erkrankungen des Zentral-

nervenstystems mit Veränderungen im Stoffwechsel der Monoamine verknüpft sind. LSD und 5-Hydroxytryptamin verbindet ein kompetitiver Antagonismus. Mescalin ist dem Noradrenalin chemisch verwandt. Die durch Mescalin hervorgerufene Psychose läßt sich durch Chlorpromazin wieder zurückbilden. Reserpin, das die Speicherfähigkeit der Granula in den sympathischen Nervenfaserenden für Noradrenalin, Dopamin und Serotonin hemmt, hat eine zentrale Wirkung, die möglicherweise auf dem gleichen Wirkungsmechanismus beruht, da die Konzentration an Noradrenalin, Dopamin und Serotonin im Gehirn vermindert ist, wenn mit Reserpin behandelt wurde.

Die Wirkung der Phenothiazine soll in einer Blockierung von Rezeptoren für Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Histamin an der postsynaptischen Membran bestehen (FEINBERG und SNYDER, 1975). Die wichtigste Wirkung scheint die Blockade der Katecholamin-Rezeptoren zu sein (KUSCHINSKY, 1975; POST und KENNARD, 1975). Praesynaptisch hemmen die Neuroleptika die Freisetzung von Katecholaminen. Dieser Effekt scheint für die klinische Wirkung nicht unbedingt erforderlich zu ein (SEEMANN und LEE, 1975). Die strukturelle Ähnlichkeit der trizyklischen Antidepressiva mit den Phenothiazinen läßt einen ähnlichen Zusammenhang erwarten. Der genaue molekulare Wirkungsmechanismus ist jedoch nicht restlos aufgeklärt. Mehrere Arten der Wirkung sind bekannt: Die Erhöhung der Empfindlichkeit postsynaptischer adrenerger Rezeptoren sowohl in der Peripherie als auch zentral. Für diesen Effekt wird die Blockierung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin in die praesynaptischen Granula verantwortlich gemacht (DENGLER et al., 1961; HERTTING et al., 1961; CARLSSON et al., 1969; HORN et al., 1971; ROSS und RENYI, 1975). Dies kommt einer Hemmung der Inaktivierung gleich (LINDBRINK et al., 1971). Die Hemmung der Serotoninaufnahme soll für die Stimmungsaufhellung, die Hemmung der Noradrenalinaufnahme soll mehr für die Aufhebung der motorischen Dämpfung verantwortlich sein (CARLSSON et al., 1969).

Die meisten unangenehmen Nebenwirkungen der trizyklischen Antidepressiva sind auf ihre anticholinerge Wirkung zurück-

zuführen (SCHÄRER, 1965; BARTH und MUSCHOLL, 1974). So können manche Vergiftungsfälle der trizyklischen Antidepressiva Ähnlichkeit mit einer Atropinvergiftung haben (SCHÄRER, 1965; GOODMAN und GILMAN, 197o).

c. PHARMAKOKINETIK

I. Resorption

Imipramin wird nach oraler Aufnahme im Darm schnell und vollständig aufgenommen (RASMUSSEN, 1965; CRAMMER et al., 1968; BICKEL und WEDER, 1968; GARD et al., 1973; DENCKER et al., 1976). Schon 5 Minuten nach der oralen Aufnahme ist Imipramin und sein Hauptmetabolit Demethylimipramin (DMI) im Plasma nachweisbar. Im Systemkreislauf erreicht DMI nach 3o Minuten seine höchste Konzentration (BICKEL und WEDER, 1968). Die höchste Konzentration im Blut der Pfortader ist nach 3o bis 4o Minuten meßbar. Nach ca. 8o Minuten ist die vollständige Absorption erreicht (DENCKER et al., 1976). Wegen der starken anticholinergen Wirkung der trizyklischen Antidepressiva auf den Gastrointestinaltrakt sinkt die Resorptionsgeschwindigkeit deutlich ab, wenn größere Mengen oral zugeführt werden (FRÉJAVILLE et al., 1971). Die Plasmaspiegel der trizyklischen Antidepressiva fallen nach oraler und nach parenteraler Zufuhr bald auf geringe Konzentrationen ab, da sie sehr schnell in den extravasalen Raum übertreten (RASMUSSEN, 1966; BORDEN und ROSTAND, 1968; BICKEL und WEDER, 1968; OREOPOULOS und LAL, 1968; BAUDITZ und BARTELHEIMER, 197o; GARD et al., 1973; GLOGNER et al., 1973; FRÉJAVILLE et al., 1975; CZESCH et al., 1977). Die höchsten Plasmakonzentrationen liegen in der Größenordnung von 1 µg/ml (BICKEL und WEDER, 1968). Die Werte für den Verteilungsquotienten Gewebe-Plasma werden verschieden angegeben:

BICKEL und WEDER (1968)	1oo
RASMUSSEN (1966)	2o
MARSHALL und MOORE (1973)	18o

Auf jeden Fall befindet sich nicht mehr als o,1 bis 1 % der Gesamtdosis im intravasalen Raum (BICKEL und WEDER, 1968).

Mehrere Autoren berichten übereinstimmend von der hohen Konzentration der trizyklischen Antidepressiva in der Lunge

(DINGELL et al., 1964; BICKEL et al., 1967; BICKEL und WEDER, 1968; BREYER und REMMER, 1971). Der Gehalt an trizyklischen Antidepressiva in der Leber, im Magen- Darmkanal, in der Galle und in der Pfortader ist ausführlich untersucht. So finden BICKEL und WEDER (1968) große Mengen parenteral applizierten Imipramins im Magen- Darmkanal, CRAMMER et al. (1968) eine hohe Aktivität in der Galle nach Gabe von (^{14}C) - Imipramin, ebenso BICKEL und MINDER (197o) sowie von BAHR und BORGA (1971). DENCKER et al. (1976) finden in der Pfortader höhere Imipraminkonzentrationen als in der Kubitalvene, auch nach abgeschlossener Absorption von oral verabreichtem Imipramin. Daraus folgern die Autoren eine biliäre Sekretion in den Darm mit nachfolgender Reabsorption. Als Folge dieses enterohepatischen Kreislaufs wird zunächst ein Teil des Imipramin vor der Ausscheidung geschützt.

Imipramin und DMI können die Blut- Hirnschranke passieren und damit eine Wirkung im ZNS entfalten, während die hydroxylierten und glucuronidierten Stoffwechselprodukte keine Wirkung auf das Gehirn haben, jedoch in der Peripherie aktiv sein sollen (THEOBALD et al., 1966).

Trizyklische Antidepressiva werden von Serumalbumin, Erythrozyten und Gewebe gebunden (HAHN et al., 1973).

II. Verteilung

Die Verteilung des Imipramin im Organismus ist vom pH abhängig (GRAM et al., 1971) und geschieht durch sogenannte "non-ionic diffusion" (BICKEL und WEDER, 1968; BICKEL und MINDER, 197o; von BAHR und BORGA, 1971). Die wenig polaren lipophilen Stoffe Imipramin und DMI finden sich daher überwiegend im Gewebe, wogegen die mehr polaren Metaboliten überwiegend im Plasma, in der Galle, im Darminhalt und im Urin angetroffen werden (BICKEL und WEDER, 1968). Diese Verteilung an Lipidmembranen hängt ab von der Fettlöslichkeit der nicht-ionisierten Form eines Stoffes und von dem Verhältnis der ionisierten zur nicht-ionisierten Form. Dieses Verhältnis ist gegeben durch den pKa-Wert der Substanz und dem herrschenden pH-Wert (FORTH, HENSCHLER, RUMMEL, 198o). Wie schon eingangs erwähnt, bedeutet dies eine Zunahme der Konzentration an schwachen Elektrolyten im Magen, da diese bei dem dort herrschenden pH zum größten Teil in ionisierter Form vorliegen. Zur Einstellung des Diffusionsgleichgewichtes ist aber die nicht-ionisierte Form ausschlaggebend, weshalb die Gesamtkonzentration im Magen ansteigt, da solange nicht-ionisiertes Imipramin in den Magen nachdiffundieren muß (und dort dissoziiert) bis bei dem dort herrschenden pH genügend nicht-ionisiertes Imipramin vorliegt, um einen Gleichgewichtszustand herstellen zu können.

III. Metabolismus

Um Imipramin, eine lipophile Substanz, ausscheiden zu können, muß es der Organismus solange zu Metaboliten zunehmender Polarität enzymatisch umwandeln, bis es so wasserlöslich ist, daß es von der Niere ausgeschieden werden kann (BICKEL, 1975). Dies geschieht hauptsächlich durch mikrosomale Leberenzyme in Kombination mit dem Cytochrom P - 45o - Reductase System im endoplasmatischen Reticulum der Leber (GILLETTE et al., 1961, 1963, 1971; ALVARES, 1969). Es sind jedoch Hinweise für geringe oxidative Aktivitäten in den Mikrosomen der Lunge und Niere bekannt (BICKEL und WEDER, 1968; ROSENBLOOM und BASS, 197o; ELING et al., 1973). Eine Metabolisierung im Gehirn scheint nicht stattzufinden (MINDER et al., 1971).

Es gibt drei Hauptabbauwege:

1. Demethylierung am Stickstoff
2. Oxidation am Stickstoff
3. Aromatische Hydroxylierung

Danach erfolgt Konjugation mit Glucuronsäure (FORTH, HENSCHLER, RUMMEL, 198o). Demethylimipramin ist der pharmakologisch aktive Hauptmetabolit (GILLETTE et al., 1961). Es wird schon fünf Minuten nach Applikation nachgewiesen und kann - einschließlich des Gehirns - in die Organe eindringen (BICKEL, 1975). Die Demethylierung nach oraler Zufuhr beginnt schon ehe der Systemkreislauf erreicht ist. Eine Demethylierung bei der Passage durch die Darmwand konnte ausgeschlossen werden (DENCKER et al., 1976). Hohe Konzentrationen von DMI im Blut der Pfortader (DENCKER et al., 1976) und hohe Werte für DMI in der Galle (BICKEL und MINDER, 197o) lassen einen enterohepatischen Kreislauf auch für DMI vermuten. Der im Vergleich zu Imipramin hohe periphere Blutspiegel für DMI weist auf eine hohe Demethylierungsrate hin, insbesondere da das Verteilungsvolumen von Imipramin und DMI ungefähr gleich groß ist (ALEXANDERSSON, 1972; NAGY und JOHANSSON, 1975; DENCKER

et al., 1976). Bei der Demethylierung ist jedoch die Art der Applikation von Bedeutung. So zeigen Tierversuche (BICKEL und WEDER, 1968), aber auch Ergebnisse bei Menschen (NAGY und JOHANSSON, 1975), daß nach oraler Zufuhr wesentlich mehr DMI gebildet wird als nach parenteraler Gabe. Es fällt auf, daß Imipramin zunächst sehr schnell metabolisiert wird. 9o % des initial gegebenen Imipramin wird in der ersten Stunde metabolisiert. Nach drei Stunden befinden sich 31 % der Dosis in noch metabolisierbarer Form in der Leber, davon 23 % DMI. Da dieser große Anteil zunächst nicht wesentlich weiterverarbeitet wird, kann man vermuten, daß er als Stoffwechsel-Inhibitor wirkt (HARGREAVES et al., 1969; DINGELL und BASS, 1969; von BAHR und BORGA, 1971; JUNOD, 1972).

Neben Resorption, Verteilung und Ausscheidung spielt noch der sogenannte "first pass" Metabolismus eine Rolle, der hauptsächlich eine Demethylierung zu sein scheint, für den steady state-Blutspiegel von Imipramin (GRAM und CHRISTIANSEN, 1975).

Ein weiterer Abbauweg des Imipramin ist die Oxidierung am Stickstoff der Seitenkette. Es entsteht das Imipramin-N-Oxid. Wie Abb. 1 zeigt, ist dieser Weg reversibel; d.h. Imipramin-N-Oxid kann auch in DMI zurückverwandelt werden. Bei der Reduzierung des Imipramin-N-Oxids hauptsächlich zu Imipramin, weniger zu DMI, spielt offensichtlich das Haemoglobin eine führende Rolle (BICKEL und WEDER, 1969; MINDER et al., 1971; NAGY, 1978). Ein "first pass" Effekt für Imipramin-N-Oxid scheint nicht vorzuliegen (GRAM und CHRISTIANSEN, 1975; NAGY und JOHANSSON, 1975).

Nach Zufuhr von Imipramin-N-Oxid kann dies in größeren Mengen im Gehirn nachgewiesen werden (NAGY, 1978). Eine Passage durch die Bluthirnschranke erscheint deshalb wahrscheinlich (NAGY, 1978). Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von BICKEL und WEDER (1969). Ein Nachweis von Imipramin-N-Oxid im Gehirn scheint nicht nach Gabe von Imipramin und DMI zu gelingen, sondern erst nach Zufuhr von Imipramin-N-Oxid. Ob Imipramin-N-Oxid selbst eine antidepressive Wirkung hat, muß noch offen bleiben. Für eine Beurteilung der Dosis - Wirkungs-Beziehung

muß jedenfalls das Verhältnis von Imipramin zu DMI und von Imipramin zu Imipramin-N-Oxid und von Imipramin-N-Oxid zu DMI berücksichtigt werden (GRAM et al., 1976; NAGY, 1978).

Über zwanzig Metaboliten des Imipramin wurden bisher beschrieben (HERRMANN, et al., 196o; HERRMANN und PULVER, 196o; DINGELL et al., 1964; BICKEL und WEDER, 1968; CRAMMER und ROLTE, 197o; von BAHR und BORGA, 1971; GILLETTE, 1971; BICKEL, 1975; NAGY et al., 1978).

Der quantitativ wichtigste Schritt ist die Demethylierung des Imipramin. Die Hydroxylierung des Imipramin unter Bildung des 2-Hydroxyimipramin und des 2-Hydroxyimipramin-Glucuronides ist nicht von großer Bedeutung. Der Hauptabbauweg führt über DMI zum 2-OH-DMI und zum 2-OH-DMI-Glucuronid (HERRMANN und PULVER, 196o; HERRMANN et al., 196o; BICKEL und WEDER, 1968). In der isolierten Rattenleber wird 9o % des Imipramin in der ersten Stunde metabolisiert. In der zweiten und dritten Stunde gibt es einen geringen Anstieg von 2-OH-DMI-Glucuronid. Nach drei Stunden befinden sich 31 % der initial gegebenen Dosis in der Leber, darunter 23 % DMI (BICKEL und BÖRNER, 1974).

Der Metabolisierungsweg ist nicht bei allen Tierarten gleich (DINGELL et al., 1964). Es konnte jedoch gezeigt werden, daß die Ratte ein dem Menschen sehr ähnliches Metabolisierungsmuster besitzt (BICKEL, 1968). Geschlechts- und Stammesunterschiede müssen jedoch berücksichtigt werden (BICKEL und WEDER, 1968), ebenso Unterschiede in der speziesabhängigen Plasmaproteinbindung (BORGA et al., 1968; BORGA et al., 197o). Die Nichteinhaltung standardisierter Versuchsbedingungen führt zu nicht vergleichbaren Ergebnissen (DOGGETT et al., 1977).

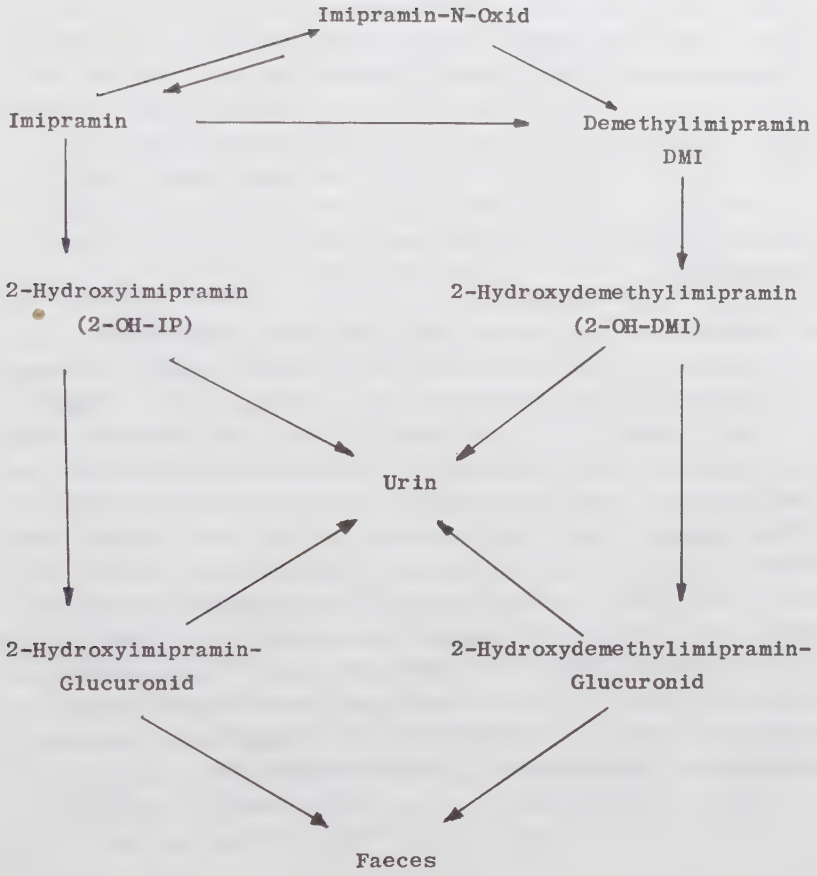

Abb. 1 Der Metabolismus des Imipramin

IV. Ausscheidung

Die Ausscheidung der trizyklischen Antidepressiva erfolgt überwiegend durch die Niere. Beim Menschen werden 7o % bis 9o % der Dosis renal ausgeschieden. Davon sind etwa 6o % Glucuronide, die stark polar sind,4o % hydroxylierte Metaboliten und Imipramin-N-Oxid, Verbindungen mittlerer Polarität und nur 1o % lipophile Stoffe wie Imipramin und DMI (Christiansen et al., 1967; CRAMMER et al., 1968; BICKEL und WEDER, 1968; GRAM et al., 1971). Imipramin wird im renalen Tubulus wegen seiner starken Lipophilie rückresorbiert (SJÖQVIST et al., 1972; BICKEL,1975).

Am ersten Tag werden 25 bis 5o % der Dosis ausgeschieden, an den ersten drei Tagen insgesamt 7o % (BICKEL, 1975). Die Ausscheidung der lipophilen Substanzen ist pH abhängig (GRAM et al., 1971; SJÖQVIST et al.,1972). Ein Teil des Imipramin wird hauptsächlich als Glucuronid mit der Galle ausgeschieden. Die unveränderten lipophilen Anteile werden rückresorbiert und nehmen somit am enterohepatischen Kreislauf teil (BICKEL und MINDER, 197o;von BAHR und BORGA, 1971; GIGON und BICKEL, 1971; GARD et al., 1973). Ein Teil der Glucuronide kann bakteriell gespalten werden, was zu einer Ausscheidung von im wesentlichen hydroxylierten Verbindungen, aber auch von Konjugaten in den Faeces führt. Sieben Tage nach der Applikation sind die Faeces frei von trizyklischen Antidepressiva und ihren Metaboliten (CRAMMER et al., 1968; BICKEL, 1975).

d. VERGIFTUNGEN MIT TRIZYKLISCHEN ANTIDEPRESSIVA

I. Toxizität

Die orale LD_{50} bei der Ratte beträgt 305 mg/kg für Imipramin und 625 mg/kg für DMI (THEOBALD et al., 1964). Für die Maus sind die Werte: 448 mg/kg oral; 123 mg/kg - i.p. und 24 mg/kg i.v. (Toxic Substances LIST, 1973).

Für eine schwere Vergiftung bei Kindern genügen 100 mg Imipramin. Eine tödliche Vergiftung kann bei Kindern schon durch 250 mg hervorgerufen werden (WARD und TIN-MYINT, 1965; MASTERS, 1967; THIEMANN et al., 1967; NOBLE und MATHEW, 1969; SEDAL et al., 1972; RUEDY, 1973; THOMPSON, 1973; MANOGUERRA, 1977). Ein Erwachsener kann durch 600 mg schwer vergiftet werden (BICKEL, 1975). RASMUSSEN (1965) berichtet von 4700 mg Imipramin, die überlebt wurden, HARTHORNE et al. (1963) von 5375 mg, LLOYD et al. (1967) von 40 x 25 mg,die ebenfalls überlebt wurden. 625 mg Imipramin scheint eine der niedrigsten Dosen zu sein, die zum Tode führten (LEE, 1961). FRÉJAVILLE et al. (1971) errechneten bei 200 Vergiftungsfällen eine humane LD_{50} von 2500 mg. Wie zahlreiche andere Mitteilungen zeigen, liegt bei Kindern eine besondere Empfindlichkeit gegen trizyklische Antidepressiva vor (GILES, 1963; SUNSHINE und YAFFE, 1963; BRAUN et al., 1965 ; STEEL et al., 1967; VEST et al., 1969; LOUIS et al., 1970; BROWN et al., 1971; FOURON und CHICOINE, 1971; SIDIROPOULOS und BICKEL, 1971; SJÖQVIST et al., 1972; von BUSCH-PETERSEN et al., 1974; GOEL und SHANKS, 1974; HARMS und SINGER, 1974; HAMMOND, 1977).

Die zunehmende Zahl der Vergiftungsfälle wird belegt durch die häufigen zumeist kasuistischen Veröffentlichungen (FENDRICK, 1962; CHEIKHZADEH und SCHOLER, 1964; CROCKER und MORTON, 1969; FARGHARSON, 1972; DAVIS, 1973; GARD et al., 1973; GLOGNER et al., 1973; ASBACH und SCHÜLER, 1974; BREWER, 1976; BRYAN et al., 1976; MANOGUERRA, 1977).

II. Symptomatik

Schon bei therapeutischer Dosierung der trizyklischen Antidepressiva können kreislaufbedingte Störungen beobachtet werden. Dies sind vor allem orthostatische Erscheinungen (HEISEL, 1967; MÜLLER et al., 1974; BROWN, 1976; CUTLER et al., 1978; DADKAR et al., 1978; KLERMAN et al., 1978). Neben der negativ inotropen Wirkung kann dieser Blutdruckabfall noch durch eine Erweiterung der Peripherie hervorgerufen werden (SACKS et al., 1968; GREEFF und WAGNER, 1971; FENNER et al., 1974; THORSTRAND, 1974; DAVIES et al., 1975; JEFFERSON, 1975; OLIVIER et al., 1975). Regelmäßig treten bei Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva Veränderungen im EKG auf, so vor allem Arrhythmien, Extrasystolien, Überleitungsstörungen bis zum kompletten Block, Repolarisationsstörungen (BARNES et al., 1968; BAUM et al., 1971; KANTOR et al., 1975; BARTH und MUSCHOLL, 1976; THORSTRAND, 1976; BIANCHETTI et al., 1977; BONACCORSI et al., 1977; SIDDIQUI et al., 1977). Die nicht selten auftretenden Rhythmusstörungen wie Sinusarrhythmie, Vorhofflimmern und supraventrikuläre Tachykardien, Extrasystolien, intraventrikuläre Leitungsstörungen können schon bei leichteren Vergiftungen und auch bei höherer therapeutischer Dosierung auftreten (LUM und KRISTIANSEN, 196o; BRAUN et al., 1965; BARNES et al., 1968; MÜLLER et al., 1974; TAYLOR und BRAITHWAITE, 1978).

Neuere Präparate sollen insbesondere bei therapeutischer Dosierung keine kardiologischen Symptome - auch nicht bei herzkranken Patienten - hervorrufen (BURCKHARDT et al., 1976; CROME et al., 1978; JANSEN, 1978; KOPERA und SCHENK, 1978; RAEDER et al., 1978).

Veränderungen des QRS-Komplexes scheinen auf schwere Vergiftungszustände hinzuweisen (BARNES et al., 1968). So fanden SPIKER et al. (1975) bei Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva und einem Plasmaspiegel von 1ooo ng/ml und mehr ein QRS-Intervall von über 1oo msec .

Die langen Halbwertzeiten erklären die oft noch lange nach Beendigung der Zufuhr nachweisbaren Repolarisationsstörungen

(LUM und KRISTIANSEN, 196o; CHEIKHZADEH und SCHOLER, 1964). Die kardiotoxische Wirkung der trizyklischen Antidepressiva kann über eine Verminderung der Herzleistung, besonders bei einer Abnahme des Herzminutenvolumens, zu einer koronaren Minderdurchblutung führen (ALEXANDER und NINO, 1969, SUEBLINGVONG und WILSON, 1969; KALTENBACH et al., 197o; RAISFELD, 1972). Es wurden degenerative Veränderungen des Myokard beschrieben, sowie Schäden an den Gefäßwänden und Strukturveränderungen der Mitochondrien in den Myokardzellen (RICHARDSON et al., 1966; ALEXANDER und NINO, 1969; GROBECKER, et al., 197o).

Auffällig ist, daß die stärksten kardialen Schädigungen erst 24 bis 48 Stunden nach der Vergiftung eintreten können (von BUSCH-PETERSEN et al., 1974). Es sind Todesfälle nach völliger Wiederherstellung des Patienten und Normalisierung des EKG beschrieben. Plötzliches Kammerflimmern soll die Todesursache sein (MASTERS, 1967; STEEL et al., 1967; DAVIS und TERMINI, 1969; SEDAL et al., 1972).

Neben den kardiologischen Symptomen sind die zentralnervösen Erscheinungen bei Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva von Bedeutung. So kommt es zu Übererregbarkeit, Reflexsteigerung, Muskelfibrillieren, Myoklonien, Krämpfen, Halluzinationen und zu Koma, das in Atemstillstand übergehen kann. Ebenso treten auf: Mundtrockenheit, Mydriasis und Hyperthermie (KRISTIANSEN, 1961; SIGG et al., 1963; BORDEN und ROSTAND, 1968; BAUDITZ und BARTELHEIMER, 197o; GLOGNER et al., 1973; HARMS und SINGER, 1974). Daneben sind Zustände von Hypothermie und Hyperhydrosis beschrieben (SLOMAN, 196o; BORDEN und ROSTAND, 1968; PUECK et al., 1978). Neurologische Symptome können schon bei therapeutischer Dosierung auftreten (PETTI und CAMPBELL, 1975).

III. Therapie der Vergiftung

Jede Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva muß als besonders ernst angesehen werden, da die Letalität sehr hoch ist, und die Prognose im Einzelfall unklar bleiben muß (GAULTIER et al., 1965; FRÉJAVILLE et al., 1971; BICKEL, 1975; RASENACK und GATTENLÖHNER, 1976).

An erster Stelle steht die Aufrechterhaltung der Atmung und die Bekämpfung des Schocks. Wenn erforderlich,ist eine Intubation mit assistierender oder künstlicher Beatmung einzuleiten. Jede Sauerstoffmangelsituation kann die kardiotoxischen Symptome verschärfen und die Entstehung eines Hirnödems begünstigen. Flüssigkeitsersatz und Elektrolytausgleich richten sich nach den jeweiligen Erfordernissen (MASTERS, 1967; BURKS et al., 1974; ROSE, 1977). Die häufig anzutreffende Azidose kann metabolischen und auch respiratorischen Ursprungs sein (BROWN, 1976). Die Erhöhung des pH bei Therapie mit Natriumbikarbonat führt über einen Anstieg der Eiweißbindung zu einer Verminderung an freier Substanz (BICKEL, 1975). Die Korrektur der Azidose mit Natriumbikarbonat soll außerdem zu einer Verbesserung der Arrhythmien führen (BROWN et al., 1973; BROWN, 1976; BROWN und LEVERSHA, 1979), wobei strittig ist, ob dieser Effekt der pH Verschiebung oder den Natriumionen zukommt (GAULTIER, 1976).

Sympathikomimetika sind wegen der Sensibilisierung gegen Adrenergika durch die Thymoleptika kontraindiziert (KRISTIANSEN, 1961; AXELROD et al., 1962; SIGG et al., 1963; BOAKES et al., 1973). Bei starkem Blutdruckabfall sollte deshalb Vasopressin und Angiotensin versucht werden (GREEFF und WAGNER, 1971; BICKEL, 1975). Die Verwendung von Barbituraten zur Beherrschung der Krämpfe erscheint nicht geeignet, da Barbiturate thymoleptische Effekte verstärken (BICKEL, 1975). Es werden deshalb empfohlen:

Diazepam, Paraldehyd und Chloralhydrat

(RASMUSSEN, 1965; STEEL et al., 1967; SACKS et al., 1968; LOUIS et al., 197o; FOURON und CHICOINE, 1971).

Gegen die Arrhythmien sind Procainamid, Diphenylhydantoin und beta-Rezeptoren-Blocker erfolgreich angewendet worden. Mit beta-Blockern lassen sich die direkten adrenergen Wirkungen der trizyklischen Antidepressiva abfangen. Wegen der gleichsinnigen negativen inotropen und negativen chromotropen Wirkung ist jedoch Vorsicht geboten (FRÉJAVILLE et al., 1965; FREEMANN und LOUGHHEAD, 1973; ROBERTS et al., 1973; SESSO et al., 1973; MÜLLER und BURCKHARDT, 1974; BARTH et al., 1975). Die wegen der nachlassenden Herzleistung notwendige Digitalisierung verstärkt die Tendenz zu Überleitungsstörungen und zusätzlicher ektoper Reizbildung. Deshalb ist eine wegen der bradykarden Rhythmusstörungen ohnehin notwendige Schrittmachertherapie indiziert (RASENACK und GATTENLÖHNER, 1976).

Der Acetylcholinesterasehemmer Physostigmin kann sowohl die zentralen wie die peripheren anticholinergen Wirkungen einer Vergiftung mit trizyklischen Antidepressiva hemmen, da Physostigmin wegen seiner tertiären Aminstruktur die Bluthirnschranke passieren kann (SCHÄRER, 1965). Der günstige Einfluß von Physostigmin auf das EKG wurde experimentell gesichert (RASMUSSEN, 1965; LLOYD et al., 1967). Zahlreiche Mitteilungen sprechen von erfolgreichen Therapieversuchen mit zunächst Pyridostigmin und in letzter Zeit mit Physostigminsalicylat (MANOGUERRA und RUIZ, 1967; DUVOISIN und KATZ, 1968; YOUNG und GALLOWAY, 1971; BERNARDS, 1973; RUMACK, 1973; SNYDER et al., 1974; HEISER und WILBERT, 1974; BRASHERE und CONLEY, 1975; GRANACHER und BALDESSARINI, 1975; WOOD et al., 1976; CZECH et al., 1977; AQUILONIUS und HEDDSTRAND, 1978; CUTLER et al., 1978).

Wegen der chinidinartigen Wirkung der trizyklischen Antidepressiva mit der Neigung zu Überleitungsstörungen wird vor der kritiklosen Anwendung cholinerger Substanzen wie Physostigmin gewarnt (NEWTON, 1975; RASENACK und GATTENLÖHNER, 1976; VANCE et al., 1977). Nach Überdosierung mit Physostigmin sollte auf keinen Fall Atropin gegeben werden, vielmehr sind Versuche mit Glykopyrrolat angezeigt (WOOD et al., 1976). Physostigmin ist kontraindiziert bei schwerem Asthma bronchiale, Gangrän, Diabetes mellitus oder ernsten Herz-Kreislauferkrankungen

(CUTLER et al., 1978).

Versuche der Elimination von aufgenommenen Mengen an trizyklischen Antidepressiva treffen auf zahlreiche Schwierigkeiten. Die ausgeprägte Lipophilie, mit hohem Gewebe-Plasmaverteilungsquotienten, der hohe Grad der Plasmaeiweißbindung, bewirken einen niedrigen Plasmaspiegel an trizyklischen Antidepressiva (KLERMANN und COLE, 1965; MOODY et al., 1967; BORGA et al., 1969; ASBERG et al., 197o; ALEXANDERSON, 1972; BRAITHWAITE et al., 1972; ALEXANDER, 1973; GLASSMAN et al., 1973; KRAGH et al., 1973; BURROWS et al., 1974; BIGGS et al., 1976; ZIEGLER et al., 1976; BIANCHETTI et al., 1977; PETIT et al., 1977).

Eine Ansäuerung des Urins und eine forcierte Diurese bewirken nur eine geringfügige Steigerung der Ausscheidungsrate (BICKEL und WEDER, 1969; SJÖQVIST et al., 197o; BICKEL, 1975).

Der Erfolg der Hämodialyse ist umstritten (HARTHORNE et al., 1963; BAUDITZ und BARTELHEIMER, 197o; BAILEY et al., 1974; BARLY et al., 1974; ASBACH et al., 1976;CZESCH et al., 1977; ROSE, 1977). Von ASBACH et al. (1977) wird darauf hingewiesen, daß nennenswerte Mengen der dialysierten trizyklischen Antidepressiva im Plastikmaterial des extrakorporalen Systems aufgenommen werden kann. Bei gleichzeitiger Vergiftung mit trizyklischen Antidepressiva und Barbituraten ist die Dialyse auf jeden Fall sinnvoll, da die Elimination des Barbiturates eine Verbesserung der Situation herbeiführt (TRAUTMANN, 1972). Eine Dialyse mit Aktivkohle scheint größeren Erfolg zu haben (DECKER et al., 1971; ASBACH et al., 1977). Die Risiken sind jedoch nicht unbedenklich, da eine Reihe von Komplikationen auftreten können, wie zum Beispiel:

Kohle-Embolus, Thrombocytopenie, Leukopenie, Fibrinogenabfall und Fieberreaktionen (VOLANS, 1977).

Auf den hohen personellen und apparativen Aufwand, der einer routinemäßigen Anwendung der Dialyse im Wege steht, wurde schon hingewiesen. Maßnahmen zur Elimination von Tablettenresten aus dem Magen sind wegen der Verminderung der Peristaltik auch noch längere Zeit nach der Vergiftung sinnvoll

(GILES, 1963; ALVAN, 1973; LIPSCOMB und WIDDOP, 1975). Aktivkohle wird zur Adsorption von Resten von trizyklischen Antidepressiva im Magen und zur Unterbrechung des enterohepatischen und enterogastralen Kreislaufs empfohlen (SJÖQVIST et al., 1969; RAUWS und NOORDWIJK, 1972; GARD et al., 1973; WOOD et al., 1976; CUTLER et al., 1978).

Ziel dieser Arbeit ist eine zusätzliche Methode zur Elimination von trizyklischen Antidepressiva an Hunden zu erproben. Wie weiter oben ausgeführt, sollte im Magen wegen des niedrigen pH die Konzentration an Imipramin hoch sein. Mehrere Veröffentlichungen bestätigen dies. So fanden SJÖQVIST et al. (1969) eine "Sekretion" von 1,5 bis 6 mg DMI pro Stunde bei Hunden in den Magen und ein Konzentrationsverhältnis an DMI und Nortriptylin zwischen Magensaft und arteriellem Blut von 2o bis 3o.

Nach WOOD et al.(1976) können nach einer oralen Vergiftung durch kontinuierliche Magenspülung bis zu 3o % der eingenommenen Dosis eliminiert werden. GARD et al. (1973) konnten nach parenteraler Applikation von trizyklischen Antidepressiva in den ersten 24 Stunden 4,5 % der gegebenen Dosis durch Magenabsaugung gewinnen, gegenüber 3,2 % Ausscheidungen im Urin in der gleichen Zeit.

Mehrere Analysen nach tödlichen Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva zeigen eine Erhöhung der Konzentration an trizyklischen Antidepressiva im Magen bis zu 2o % der eingenommenen Dosis (NOACK, 196o; DENTON, 1962; SUNSHINE und BÄUMLER, 1963; WORM, 1969; MEINHARDT et al., 1974).

Eine Spülung des Magens mit Aktivkohle und HCl mit einem pH, der dem physiologischen pH entspricht, ist bisher nicht durchgeführt worden.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

1. PRÜFUNG DER VERWENDETEN KOHLE UND DES METHYLENBLAUES

Carbo medicinalis der Firma MERCK
wurde nach den Vorschriften des DAB 7 untersucht.

Trockenverlust:
1 g Carbo medicinalis wurde 2 Stunden lang bei 12o Grad Celsius bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und im Exsiccator abgekühlt (MÜHLEMANN und HOFSTETTER, 1962). Dabei ergab sich ein Trockenverlust von 12 %.

Entfärbung von Methylenblau:
Eine o,2 g Trockenstubstanz entsprechende Menge Carbo medicinalis wurde in einem mit einem Glasstopfen verschließbaren Glaszylinder mit 4o,o ml Methylenblau (Lösung I DAB 7) geschüttelt. Nach ca. 3 Minuten war die Lösung entfärbt.

2. ADSORPTIONSVERSUCHE MIT KOHLE UND METHYLENBLAU.

Zu einer wäßrigen Verdünnungsreihe mit Methylenblau wurden jeweils 1oo mg Carbo medicinalis gegeben und ca. 1 Stunde auf der Schüttelmaschine gemischt. Danach wurde 15 Minuten bei 3ooo Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und mit einem Zeiss-Photometer bei 67o nm gemessen. Da die Extinktion bis zu Konzentrationen von o,2 mg% dem Lambert-Beerschen Gesetz folgt, kann aus ihr mit Hilfe einer Eichkurve die Menge Methylenblau im Überstand bestimmt werden (GIRARDET und PAHUT, 1962).

Die Ergebnisse sind in Abb. 2 zusammengefaßt.
Trägt man x/m (die pro 1oo mg Carbo medicinalis adsorbierte Menge Methylenblau) gegen C (die im Überstand nach abzentrifugieren verbleibende Konzentration an Methylenblau) auf, so erhält man eine Langmuir'sche Adsorptionsisotherme. Aus dem flacher werdenden Kurvenverlauf kann man die maximale Sättigung der Kohle mit Methylenblau ablesen.

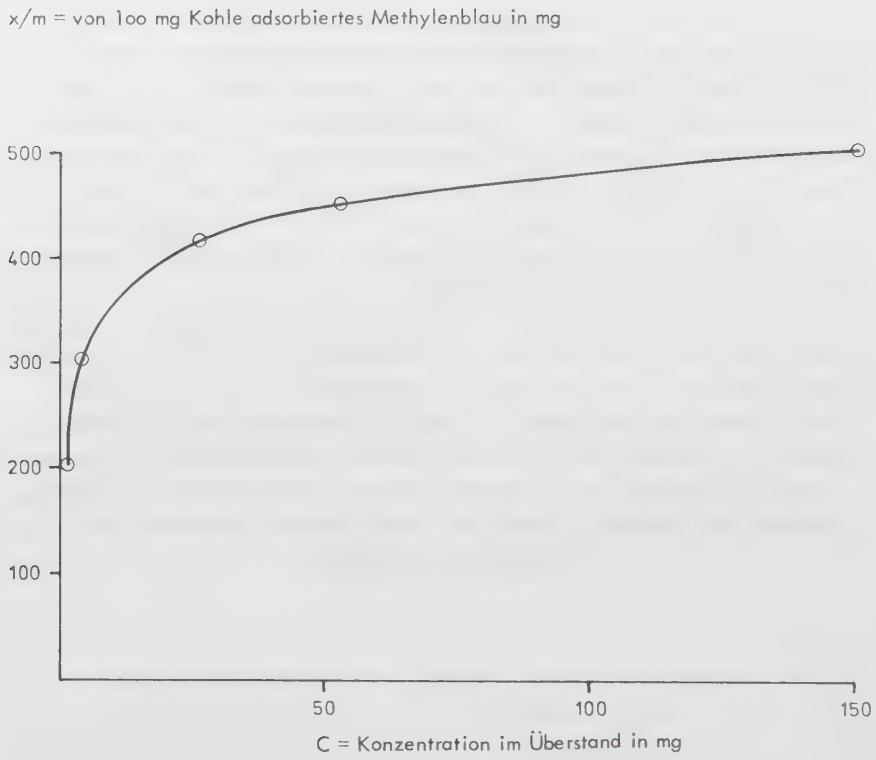

Abb. 2 **Adsorption von Methylenblau an Aktivkohle in wäßriger Lösung.**

3. ADSORPTION VON IMIPRAMIN AN KOHLE BEI VERSCHIEDENEM pH

Um die Bindungskapazität von Kohle im Magen beurteilen zu können, muß festgestellt werden, wie die Wasserstoffionenkonzentration das Adsorptionsvermögen der Kohle beeinflussen kann. Die grundlegenden Arbeiten hierzu stammen von ANDERSEN (1947), der fand, daß schwache Säuren am besten bei niedrigem pH, schwache Basen am besten bei hohem pH an Kohle adsorbiert werden. Da im Hundemagen ein pH um 1,o vorliegt (OPPENHEIMER, 1925; SJÖQVIST et.al., 1969) und da Imipramin eine schwache Base ist, sind demnach die Voraussetzungen für eine Adsorption nicht günstig. Es muß deshalb geprüft werden, wie sich die Adsorption von Imipramin an Kohle bei verschiedenem pH verhält.

In Abb. 3 sind dargestellt die Adsorptionsisothermen für Imipramin an Kohle bei pH 1,o; 4,o; 6,o; 8,o.

Es ist zu erkennen, daß mit steigendem pH die Bindungskapazität der Kohle zunimmt. Es werden jedoch bei einem pH von 1,o noch ausreichende Mengen Imipramin gebunden, um mit Carbo medicinalis Magenspülungen durchführen zu können.

Es wurden Verdünnungsreihen von verschiedenem pH mit 5o mg Aktivkohle 2o Minuten lang gemischt, danach bei 3ooo Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Mit einem Zeiss-Photometer wurde die Extinction bei 25o nm gemessen, und die Konzentration im Überstand mit einer Eichkurve bestimmt.

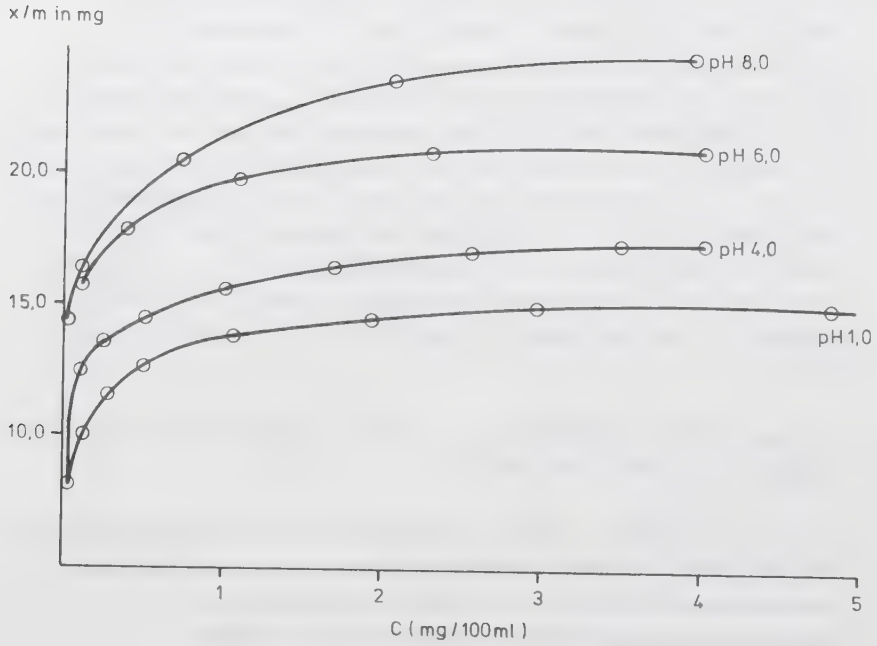

Abb. 3 Adsorption von Imipramin an Kohle bei verschiedenem pH. x/m = mg Imipramin pro 5o mg Kohle adsorbiert, C = Restkonzentration von Imipramin nach der Adsorption.

4. VERSUCHSTIERE

Es wurden weibliche Beagle Hunde, die niemals vorher für ein anderes Experiment verwendet worden waren, benutzt.

Das Körpergewicht der Hunde schwankte nur gering von 11,5 - 13,2 kg.

5. VERSUCHSANORDNUNG

Die Hunde erhielten zu Versuchsbeginn, der jeweils morgens zwischen 6 und 8 Uhr angesetzt wurde, 15 mg/kg Imipramin i.v. injiziert. Es wurden 2 ml-Ampullen zu 25 mg der Firma Ciba Geigy benutzt. Es handelte sich dabei um das handelsübliche Präparat Tofranil. Die Dauer der Injektion betrug jeweils etwa 1o Minuten. Da in einem Vorversuch ein Hund an einer Dosis von 2o mg Imipramin pro kg Körpergewicht i.v. gestorben war, wurde die Dosis von durchgehend 15 mg Imipramin pro kg Körpergewicht gewählt. Es traten dabei keine Todesfälle mehr auf. Die intravenöse Applikationsart wurde gewählt, weil sich für eine intramuskuläre Zufuhr zu große Volumina der handelsüblichen Lösung von Tofranil ergäben hätten, die sich nur schwer in den relativ kleinen Hundemuskeln hätten unterbringen lassen.

Eine Stunde nach der Injektion wurden die ersten 5 ml Blut abgenommen. Die zweite Blutabnahme erfolgte nach einer weiteren Stunde, die dritte 4 Stunden nach der Imipramininjektion, die vierte Blutabnahme 6 Stunden nach der Applikation und die fünfte und letzte 8 Stunden nach Versuchsbeginn.

Die Reaktion der Tiere war, bis auf kleine individuelle Schwankungen, immer die gleiche. Unmittelbar nach der Injektion traten heftige Streckkrämpfe auf, mit Austritt von schaumigem Speichel vor das Maul. In diesem Zustand mußten die Hunde vor Selbstverletzungen geschützt werden. Die Krämpfe hielten ca. 1o bis 15 Minuten lang an, danach legten sich die Hunde flach ausgestreckt, die Schnauze auf den Boden gelegt, in eine Ecke. Im weiteren Verlauf der ersten Stunde wurden die Tiere zunehmend wacher. Nach der zweiten Blutabnahme war bei keinem der Versuchstiere noch eine Folge der Medikation zu bemerken.

Jeder Hund wurde 3 Versuchen unterworfen. Im ersten Durchgang wurde nur Imipramin gegeben und in den entsprechenden Zeitabständen Blut abgenommen. Beim zweiten Versuch wurden unmittelbar nach der ersten Blutabnahme mit Hilfe einer Magensonde und einer 2oo ml Glasspritze 1o g Carbo medicinalis in wäßriger Suspension einmalig in den Magen des Hundes gegeben. Danach erfolgten die Blutabnahmen in den beschriebenen Zeitab-

ständen. Beim dritten Mal wurde nach der ersten Blutabnahme mit der Magenspülung begonnen. Es wurde eine Suspension von 1o g Carbo medicinalis mit 2oo ml einer o,1 normalen HCl Lösung mit einem pH von 1,o mit der Magensonde und der Glasspritze verabreicht. Diese Suspension wurde 3o Minuten im Magen belassen. Danach wurde soviel als möglich wieder aspiriert und die gleiche Dosis der Kohle-HCl-Suspension erneut gegeben. Insgesamt wurde dies 14 mal durchgeführt. Jeder der eingesetzten 7 Hunde wurde je einmal jeder der drei Variationen der Behandlung unterworfen (Kontrolle: nur Imipramin; Kohle einmalig 1o g; Kohle 14 mal im Wechsel je 1o g). Die Zeitabstände zwischen den drei Versuchen pro Hund wurden so gewählt, daß mindestens 3 Wochen vergehen mußten bis der gleiche Hund wieder an einem der Experimente teilnahm. Trotz der starken Belastung, die die Medikation, die Blutabnahme und vor allem die Magenspülung für die Hunde bedeutete, haben alle Hunde die Versuchsreihen gut überstanden.

6. NACHWEISMETHODE FÜR IMIPRAMIN

a. Extraktion

In den beschriebenen Zeitabständen wurden jeweils 5 ml Blut in heparinisierte Reagenzgläser abgenommen. Dieses Blut wurde 3o Minuten lang bei 2ooo Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Jeder Probe wurde 1 ml Dibenzepin in einer Konzentration von o,1 mg/ml in wäßriger Lösung als externer Standard zugesetzt.

Da bei einem pH von 8,o Antidepressiva von der wäßrigen in die Etherphase wandern (ELONEN et al., 1975), wurde dem Plasma 1 ml 1 N NaOH zugesetzt. Danach wurde einmal mit 8o ml und mit 5o ml Diethylether extrahiert. Die Proben wurden jeweils eine Stunde lang auf der Schüttelmaschine gemischt. Die Etherphase wurde anschließend im Scheidetrichter von der wäßrigen Phase getrennt. Dem Etherextrakt wurden 5 ml 1N Essigsäure zugesetzt. Nach einstündiger Durchmischung auf der Schüttelmaschine erfolgte erneute Trennung der beiden Phasen im Scheidetrichter. Der essigsaure Extrakt wurde mit einem Überschuß von NaOH alkalisiert, mit 5 ml Diethylether erneut extrahiert und im Scheidetrichter abgetrennt. Bei einer Temperatur von 3O^{o}C wurde der Ether im Wasserbad unter einem kontinuierlichen Stickstoffstrom abgedampft. Die trockenen Glaskölbchen wurden verschlossen bei einer Temperatur von - 6O^{o}C im Dunkeln aufbewahrt.

b. Gaschromatographie

Zur gaschromatographischen Analyse wurden den Glaskölbchen 2 ml Ethanol zugesetzt. Es wurde jedesmal 1,o Mikroliter injiziert. Zwischen den einzelnen Injektionen wurden die Proben im Eiswasserbad aufbewahrt.

Als Gaschromatograph wurde ein GCM Beckman Steroid Analyser zur Direktinjektion benutzt, ausgerüstet mit einem Flammenionisationsdetektor (FID). Die Glassäule hatte eine Länge von 2 m und einen inneren Durchmesser von 2,o mm. Sie war gefüllt mit 3 % OV - 17 auf Gas Chrom Q 1oo-2oo mesh.

Der Luftdurchfluß des FID betrug 22o ml/min., der Wasserstoffstrom 4o ml/min und die Stickstoffdurchströmung der Säule war 35 ml/min. Die günstigste Einspritztemperatur lag bei 25o°C, die Säulentemperatur bei 2oo°C und die Detektortemperatur bei 25o°C.

Um eine Eichkurve zu erhalten, wurde eine Verdünnungsreihe von Imipramin und externem Standard hergestellt und jeweils 5 ml Wasser mit einer bestimmten Imipraminkonzentration genauso extrahiert und gaschromatographisch gemessen wie oben beschrieben. Dabei ergab sich ein lineares Verhältnis der Peakhöhen zu den vorher bestimmten Konzentrationen. Zur Bestimmung der Imipraminwerte im Hundeblut wurde eine Eichkurve gewonnen, indem anstelle von 5 ml Wasser eine Verdünnungsreihe von Imipramin mit jeweils 5 ml Hundeblut versetzt wurde und ebenfalls auf die gleiche Weise extrahiert und gaschromatographisch gemessen wurde.

C. ERGEBNISSE

1. Blutkonzentrationen

Die folgende Tabelle Nr. 1 enthält die gemessenen Imipraminkonzentrationen der 7 Hunde in einer Konzentrationsangabe von ng/ml.

Es sind aufgeführt die Ergebnisse der Messungen nach 1 - 2 - 4 - 6 - 8 Stunden nach der initialen Applikation.

Die erste Spalte enthält die Nr. des Versuchstieres. In der zweiten Reihe sind die Stunden nach der Imipramininjektion angegeben, in denen eine Blutabnahme vorgenommen wurde. "Ohne Therapie" enthält die Konzentrationen in ng/ml für die Kontrollgruppe. In der Spalte "1og Kohle einmalig" werden die Werte für die Versuchsreihe angegeben, in der nur einmalig 1o g Kohle verabreicht wurden. In der letzten Spalte stehen die Ergebnisse der wiederholten Magenspülung. Der letzte Wert für Hund Nr. 7 ist durch technisches Versagen verlorengegangen.

Tier Nr.	Std. nach Imipramin Gabe	ohne Therapie	1o g Kohle einmalig	1o g Kohle in 2oo ml o,1 normaler HCl pH 1,o; wiederholte Magenspülung
1	1	1oo5	1o87	1636
	2	765	7o6	1154
	4	235	638	773
	6	19o	459	156
	8	156	2o1	123
2	1	2o17	1o19	3126
	2	739	93o	2431
	4	235	381	515
	6	212	28o	347
	8	184	9o	9o
3	1	1266		851
	2	56o		47o
	4	5o4		179
	6	414		134
	8	179		33
4	1	1199	2o39	15o1
	2	84o	14oo	885
	4	672	112o	2o1
	6	358	537	1o1
	8	224	5o4	33
5	1	72o	46o	23oo
	2	35o	52o	1o4o
	4	32o	23o	22o
	6	7o	9o	7o
	8	4o	4o	5o
6	1	62o	44o	136o
	2	96o	84o	112o
	4	2oo	46o	4oo
	6	26o	16o	15o
	8	4o	6o	9o
7	1	13oo	34o	1o1o
	2	43o	54o	62o
	4	3oo	22o	36o
	6	95	7o	2oo
	8	2o	4o	-

Tab. 1 Imipraminkonzentrationen in ng/ml bei 7 Hunden, die in 3 Versuchsreihen 15 mg/kg Imipramin i.v., 1x1o g Aktivkohle in den Magen und fortgesetzte Magenspülung mit je 1og Kohle in 2oo ml HCl erhielten.

2. Regression und Halbwertzeiten

Es wurden nun die Regressionsgeraden der einzelnen Eliminationskurven ermittelt und deren Steigungen, sowie die Halbwertzeiten errechnet. Die Steigungen wurden bestimmt nach der Formel Nr. 637 "wissenschaftliche Tabellen Documenta Geigy" 6. Auflage 1960 Seite 170.5. Nach der Formel 632 der wissenschaftlichen Tabellen Documenta Geigy Seite 170.5 wurde der Fehler der Steigungsberechnung bestimmt. Die Resultate sind in Tabelle Nr. 2 zusammengefaßt. In der 1.Spalte werden die Ergebnisse der Versuchsreihe ohne Therapie dargestellt. Die 2. Spalte enthält die Ergebnisse der Serie mit einer einmaligen Gabe von 1og Carbo medicinalis, und in der 3. Spalte erscheinen die Werte der Magenspülungen.
Bei 6 von 7 Hunden ist die Steigung der 3.Versuchsanordnung am größten. Das bedeutet, daß bei 6 Hunden mit der Magenspülung ein schnellerer Konzentrationsabfall erreicht wurde. Die Werte für die Versuchsanordnung ohne Therapie und 1og Carbo medicinalis entsprechen einander.

Die Halbwertzeiten verhalten sich analog. Bei 6 der 7 Hunde ist im 3.Versuch die Halbwertzeit am kleinsten. Dies bedeutet ebenfalls, daß die Abnahme der Imipraminkonzentration mit Magenspülung am schnellsten ist. Nur bei Hund 7 fallen die Resultate anders aus. Dabei muß berücksichtigt werden, daß der letzte Wert der Magenspülung wegen technischen Versagens unbrauchbar wurde und somit das herausfallende Ergebnis nur mit Einschränkung zu bewerten ist.

Tier Nr.	Gruppe	Steigungs-faktor	Fehler der Steigung	Halbwertzeit Std.
1	1	-o,28oo	o,oo341	2,475
	2	-o,21o6	o,oo138	3,291
	3	-o,4oo8	o,oo352	1,729
2	1	-o,32o6	o,oo91o4	2,162
	2	-o,34o4	o,oo1524	2,o36
	3	-o,5o43	o,oo2433	1,374
3	1	-o,2276	o,oo2656	3,o45
	2			
	3	-o,4268	o,oo2184	1,624
4	1	-o,2332	o,oo323	2,972
	2	-o,2o62	o,ooo914	3,361
	3	-o,541o	o,oo1228	1,281
5	1	-o,4o49	o,oo3499	1,649
	2	-o,3764	o,oo1617	1,841
	3	-o,5676	o,oo5428	1,221
6	1	-o,3876	o,o1121	1,788
	2	-o,3299	o,oo781	2,1o1
	3	-o,415o	o,ooo85	1,67o
7	1	-o,544o	o,oo4o8	1,274
	2	-o,363o	o,oo143	1,9o9
	3	-o,313o	o,ooo55	2,214

Tab. 2 Eliminationsfunktionen aller Einzelversuche bei drei Gruppen:
1. Kontrollen;
2. 1 x 1og Kohle;
3. wiederholte Magenspülung mit 1og Kohle in 2oo ml HCl.

3. Mittelwerte der Steigungen

Bildet man die Mittelwerte aus den Steigungen der Eliminationskurven von Imipramin für:

1. die Kontrollgruppe,
2. die Versuche mit Gabe von 1 x 1og Kohle und
3. die Versuche mit wiederholten Magenspülungen,

so ergeben sich die Werte von Tabelle Nr. 3. Es ist deutlich zu erkennen, daß der Mittelwert der 3.Gruppe (Versuche mit Magenspülungen) am größten ist, sowohl im Vergleich zu dem Mittelwert 1 (Kontrollgruppe) als auch im Vergleich zu Gruppe 2 (Gabe von 1 x 1o g Kohle). Um eine bessere Vergleichsmöglichkeit zu haben, wird die unterschiedliche Steilheit der Eliminationskurven in Prozent ausgedrückt.

Setzt man - o,4526 (Mittelwert 3 = wiederholte Magenspülung) gleich 1oo %, so ergibt sich eine um 24,17 % größere Steigung gegenüber - o,3432 (Mittelwert 1 = Kontrollgruppe) und eine um 32,74 % größere Steigung gegenüber - o,3o44 (Mittelwert 2= einmalige Gabe von 1og Kohle).

4. Mittelwerte der Halbwertzeiten

Werden aus den Halbwertzeiten der Eliminationskurven für:

1. die Kontrollgruppe,
2. die Versuche mit Gabe von 1 x 1o g Kohle und
3. die Versuche mit wiederholten Magenspülungen

die Mittelwerte gebildet, so erhält man die Ergebnisse der Tabelle Nr. 4. Ebenso wie bei den Mittelwerten der Steigungen deutet die kleinste Halbwertzeit der Gruppe 3 (wiederholte Magenspülung) auf die erhöhte Eliminationsrate in dieser Versuchsreihe hin. Dies gilt ebenfalls im Vergleich von Mittelwert 3 zu Mittelwert 1 und auch im Vergleich von Mittelwert 3 zu Mittelwert 2. Wird der Unterschied wieder in Prozent ausgedrückt, so ergibt sich, wenn man Mittelwert 1 2,2o15 (Kontrollgruppe)gleich 1oo % setzt, eine um 27,89 % kleinere Halbwertzeit gegenüber 1,5876 (Mittelwert 3 = wiederholte Magenspülung). Im Vergleich zu Mittelwert 2 = 2,4232 (einmalige Gabe von 1o g Kohle) ist Mittelwert 3 (wiederholte Magenspülung) um 34,48 % kleiner.

Gruppe	Mittelwerte der Steigungen	Standardabweichung	Differenz in Prozent
1	-o,3342	o,113o	24,17
2	-o,3o44	o,o762	32,74
3	-o,4526	o,o894	1oo

Tab. 3 Mittelwerte der Steigungen der Eliminationskurven von Imipramin für die Versuche: 1. = ohne Therapie, 2. = einmalige Gabe von 1og Kohle, 3. = wiederholte Magenspülungen. Standardabweichung und prozentuale Differenz zu 3. = 1oo %

Gruppe	Mittelwerte der Halbwertzeiten	Standardabweichung	Differenz in Prozent
1	2,2o15	o,6672	27,89
2	2,4232	o,7o56	34,48
3	1,5876	o,34o2	-

Tab. 4 Mittelwerte der Halbwertzeiten der Eliminationskurven von Imipramin für die Versuche: 1. = ohne Therapie, 2. = einmalige Gabe von 1o g Kohle, 3. = wiederholte Magenspülungen. Standardabweichung und prozentuale Differenz von 1. = 1oo % zu 3. und 2. = 1oo % zu 3.

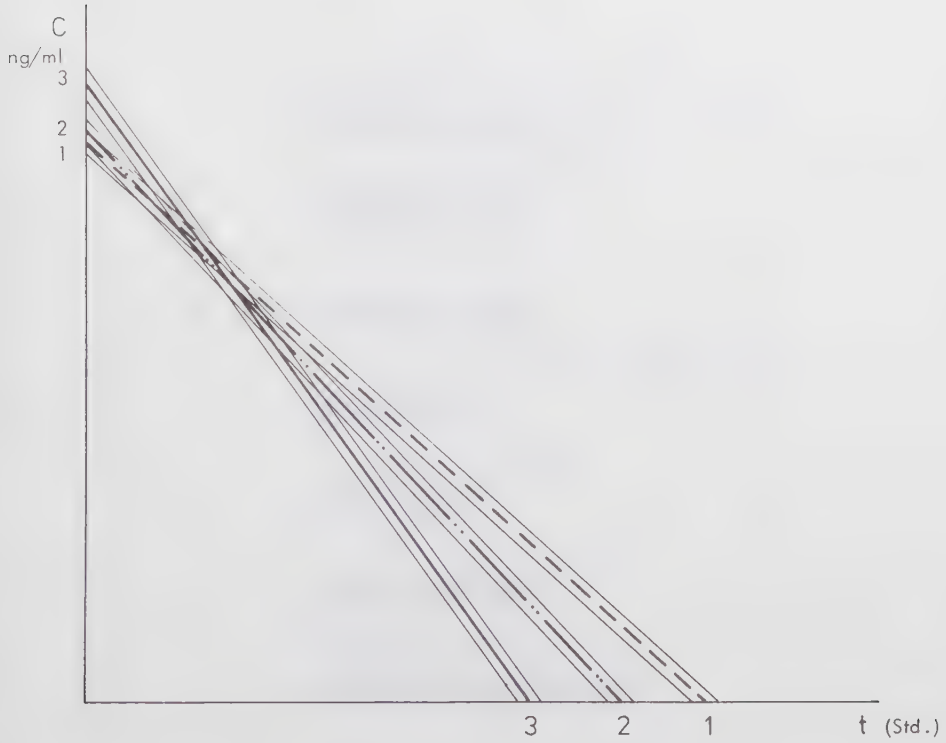

Abb. 4 Regressionsgeraden der Imipraminelimination für die 3 Versuchsreihen (ermittelt nach der Formel Nr. 637 der "Wissenschaftliche Tabellen Documenta Geigy" 6. Auflage 196o.

- - - - - - = 1 (Kontrollgruppe)
-..-..-..- = 2 (einmalige Gabe von 1og Kohle)
_____ = 3 (wiederholte Magenspülung)

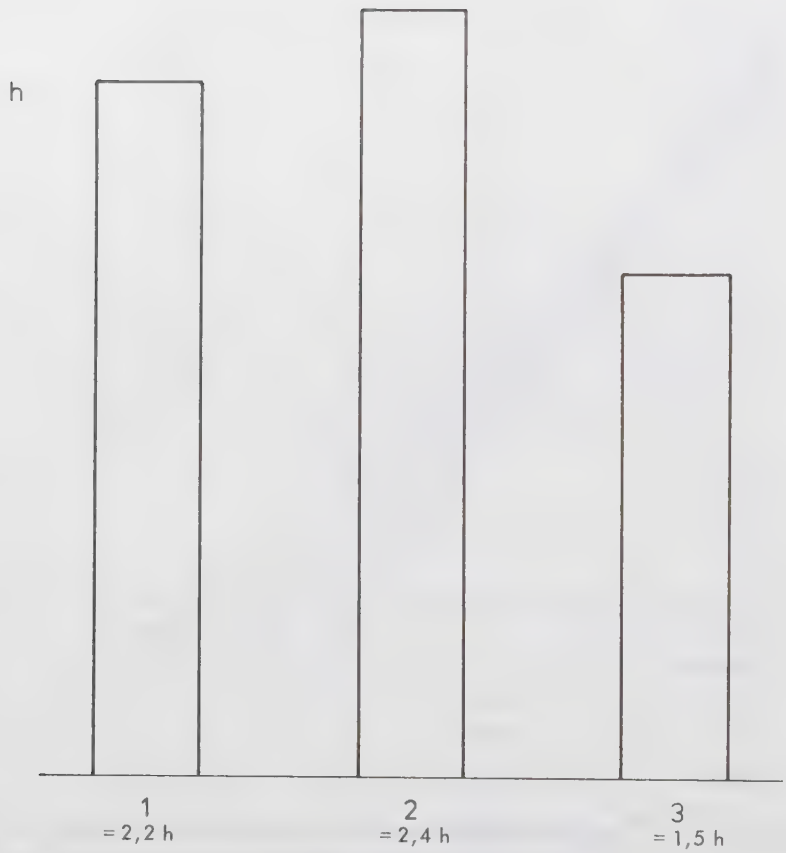

Abb. 5 Mittelwerte sämtlicher Halbwertzeiten (Std.) für die 3 Versuchsreihen.

1 = Kontrollgruppe
2 = einmalige Gabe von 1og Kohle
3 = wiederholte Magenspülungen

Die Mittelwerte der Halbwertzeiten für die wiederholte Magenspülung betragen ca. 2/3 der Kontrollen.

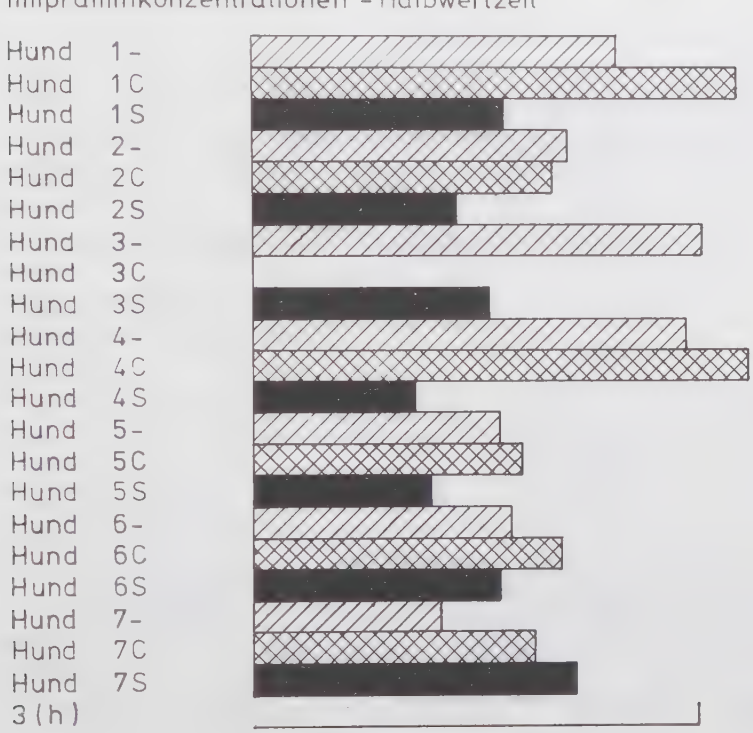

Abb. 6 Halbwertzeiten für Imipramin an einzelnen Hunden.

- = Kontrollgruppe
C = 1o g Kohle einmalig
S = wiederholte Magenspülung
3 (h) = Eichstrecke mit einer symbolisierten Länge von 3 Stunden

Man erkennt, daß bei 6 von 7 Hunden der schwarze Balken (wiederholte Magenspülung) der kleinste der drei Balken ist.

5. Statistischer Vergleich der drei Populationen nach dem Test von Man Whitney Wilcoxon

Population 1 = ohne Therapie
Population 2 = einmalige Gabe von 1og Kohle
Population 3 = Magenspülung

Population	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
1	7	o,3432	o,113o
2	6	o,3o44	o,7617

U_1 = 16
U_2 = 26

Schwellenwert = 8

Für die Behauptung, daß sich die beiden Populationen nicht unterscheiden,ergibt sich somit eine Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 5 und 1o Prozent.

Population	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
1	7	o,3432	o,113o
3	7	o,4526	o,o894

U_1 = 39
U_1 = 1o

Schwellenwert = 8

Für die Behauptung, daß sich die beiden Populationen unterscheiden,ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 5 und 1o Prozent.

D. DISKUSSION

Obwohl die Dosis von Imipramin mit Zufuhrart und Geschwindigkeit stets gleich war, ergaben sich überraschenderweise bei den gleichen Tieren recht unterschiedliche Ausgangswerte. Der Grund dafür ist nicht bekannt. Der weitere Verlauf der Elimination über die 8 Stunden Meßzeiten war jedoch für die Mehrzahl der Versuche regelrecht. Wir haben daher den Therapieeffekt an den Steigungen der einzelnen Eliminationskurven beurteilt und innerhalb der einzelnen Behandlungsreihen Gruppenvergleiche vorgenommen.

Sowohl die Regressionsgeraden der einzelnen Eliminationskurven als auch deren Steigungen sowie die Halbwertzeiten wurden errechnet. Aus den Steigungen der Eliminationskurven ergeben sich bei 6 der insgesamt 7 untersuchten Hunde für die Kurve 3 (wiederholte Magenspülungen) die steilsten Verläufe. Die Halbwertzeiten haben entsprechend bei den Kurven der Gruppe 3 (wiederholte Magenspülungen) die kleinsten Werte. Nur beim siebten Hund ergeben sich andere Werte. Leider war die letzte Konzentrationsbestimmung des dritten Versuches bei Hund 7 mißlungen. Deshalb kann dieses Ergebnis nur mit Einschränkung mitgewertet werden.

Der Konzentrationsabfall der Kurve 3 ist sowohl gegen Kurve 1 (Kontrollgruppe) als auch gegen Kurve 2 (einmalige Instillation von 1o g Kohle) am stärksten. Damit ist der Erfolg des 3.Therapieverfahrens ausgewiesen. Wie im statistischen Vergleich des Wilcoxon-Tests gezeigt werden konnte, gehören die Ergebnisse der Kurve 1 und der Kurve 2 einer Population an, das heißt, sie unterscheiden sich nicht signifikant von einander. Folglich hat die einmalige Verabfolgung von Kohle keinen Effekt auf den Konzentrationsabfall. Man kann daraus schließen, daß die wiederholte Magenspülung mit HCl und Kohle bei Hunden, die mit Imipramin vergiftet worden waren, zu einem deutlich schnelleren Abfall der Plasmaimipraminkonzentration führt. Betrachtet man die Mittelwerte der Steigungen, so ist der Konzentrationsabfall zwischen 24,71 % und 32,74 % größer. Berücksichtigt man die Halbwertzeiten, so beträgt der Unter-

schied zu Kurve 1 27,89 % und zu Kurve 2 34,48 %.

Aus Experimenten, die sich mit der Frage der Elimination von trizyklischen Antidepressiva aus dem Magen beschäftigten, wurde teilweise die Schlußfolgerung gezogen, daß Aktivkohle und Magenspülung bei der Behandlung der Vegiftung mit trizyklischen Antidepressiva nicht erfolgversprechend sei. Deshalb sollen im folgenden diese Publikationen unter dem besonderen Gesichtspunkt dieser Arbeit betrachtet werden.

RAUWS und OLLING (1976) erhalten bei ihren in vitro Versuchen Bindungswerte von Imipramin und DMI an Aktivkohle, die ein zu günstiges Bild vortäuschen, da die Adsorption nur bei pH 7,4 durchgeführt wurde. Wie die eigenen Ergebnisse zeigen, ist aber bei dem niedrigen pH des Magens die Adsorptionskapazität der Aktivkohle für Imipramin wesentlich schlechter als bei höheren pH Werten (siehe Abb. 3). In Tierversuchen mit wiederholter Gabe einer Aktivkohlesuspension konnten RAUWS und OLLING (1976) ebenfalls keinen Effekt der Aktivkohle auf die Konzentration von trizyklischen Antidepressiva im Gewebe von Ratten nachweisen, da bei wiederholter Gabe einer Aktivkohlesuspension nicht berücksichtigt wurde, daß der Wert des pH im Magen ansteigt, der ja der "Motor" der "nonionic diffusion" ist. Damit fällt eine wichtige Voraussetzung für einen Erfolg der Elimination von trizyklischen Antidepressiva aus dem Magen weg. In weiteren Versuchen wurden zwar gemeinsam Aktivkohle und Imipramin in einer Suspension mit HCl o,1 mol/l oral gegeben, dabei muß man jedoch bedenken, daß die Adsorptionskapazität der Aktivkohle bei niedrigem pH sehr schlecht ist. Eine bereits vor Applikation mit trizyklischen Antidepressiva beladene Aktivkohle wird im Magen kaum zusätzliche Antidepressiva binden können. RAUWS und OLLING (1976) finden sogar eine Desorption. Daraus muß die Schlußfolgerung gezogen werden, daß die mit trizyklischen Antidepressiva beladene Aktivkohle rechtzeitig aus dem Magen entfernt werden muß und zwar unter Erhaltung des niedrigen Magen pH. Dieser Forderung kommt GARD et al. (1973) näher. In zwei Vergiftungsfällen wird nach einer initialen Magenspülung zur Entfernung der Tablettenreste durch eine Daueraspiration des

Magensaftes in einem Fall 4,5 % der eingenommenen Dosis eliminiert. Ähnliche Angaben machen SJÖQVIST et al. (1969), die versuchen, durch eine Steigerung der Magensaftsekretion mit Betazol eine schnellere Ausscheidung der trizyklischen Antidepressiva zu erreichen. Mit der fortlaufenden Magensaftaspiration wird allerdings der pH des Magens nicht wesentlich verändert. Ein großes Konzentrationsgefälle der trizyklischen Antidepressiva zwischen Magen und Blut wird jedoch nicht hergestellt, da mit der maximalen Sekretionsleistung von im Mittel 3o ml Magensaft pro 15 Minuten (gegenüber 2oo ml pro 3o Minuten bei der Magenspülung) nur geringe Mengen aus dem Magen entfernt werden. Denn das Diffusionsgleichgewicht ist bei dem geringeren Volumen des reinen Magensaftes mit kleineren Mengen erreicht als bei der Magenspülung. Inwieweit das Histaminanalogon Betazol durch eine Blutdrucksenkung zu einer Verminderung der Magendurchblutung führt, wurde nicht geprüft.

In ihrer grundlegenden Arbeit zeigen HART et al. (1969), daß der pKa einer schwachen Base angibt, wieviel davon nach dem Prinzip der "nonionic diffusion" in den Magen zurückdiffundiert. Sie fanden bei anaesthesierten Ratten, deren Ureter unterbunden waren, 1o-25 % von basischen Pharmaka (pKa 4,6 - 5,1) im Magen, nach einer zweistündigen Magenspülung mit o,1 N HCl. Bei höherem pKa sank der pro Zeiteinheit aus dem Magen gewonnene Anteil der Substanzen merklich ab.

Wie weiter oben ausgeführt wurde, liegt der pKa des Imipramin wesentlich höher als dies HART et al. (1969) für eine therapeutisch erfolgreiche Ausnutzung der "nonionic diffusion" fordern. Um dennoch nennenswerte Mengen aus dem Magen entfernen zu können, muß deshalb die Magenkonzentration durch möglichst häufige Spülungen so niedrig wie möglich gehalten werden um zu verhindern, daß sich ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen Mageninhalt und Blut einstellt. Um die Elimination aus dem Magen so vollständig wie möglich zu gestalten, sollte man sich nicht allein auf den reinen Spüleffekt verlassen, sondern zusätzlich durch Aktivkohle noch günstigere Voraussetzungen für die Entfernung aus dem Magen schaffen. Dabei sollte die maximal mögliche Menge an Aktiv-

kohle eingesetzt werden, denn wie bereits ausgeführt, sind die Bindungsvoraussetzungen des Imipramins an Aktivkohle im Bereich des Magen pH sehr schlecht.

E. ZUSAMMENFASSUNG UND BEURTEILUNG

Die Vergiftung mit trizyklischen Antidepressiva nimmt mit der zunehmenden Verordnung dieser Medikamente in den letzten Jahren stark zu (CZESCH, 1977). Insbesondere Kinder, die dieses gefährliche Pharmakon wegen enuresis nocturna erhalten, sind besonders gefährdet, da Kinder ungleich empfindlicher gegen diese Substanz sind als Erwachsene (SCOTT und MORRISON, 1979; GILLISON, 1979; ENERT und WINWOOD, 1979; CROME, 1979; GRIFFITHS, 1979; DOUGAN, 1979). In Großbritannien steht inzwischen bei Intoxikationen mit letalem Ausgang die Vergiftung mit trizyklischen Antidepressiva bei Kindern unter 5 Jahren an der Spitze (CRONIN et al., 1979). Patienten, die an Depressionen erkrankt sind, neigen bekanntlich besonders stark zu Suiciden. Es liegt nahe, daß sie für einen Selbstmordversuch zum Nächstliegenden greifen, zu den Medikamenten, mit denen sie behandelt werden, also zu den Antidepressiva. Im Gegensatz zur Intoxikation mit Barbituraten ist die Therapie bei Vergiftungen mit Antidepressiva keineswegs befriedigend. Ein einheitliches Vorgehen ist nicht überall akzeptiert worden. So wird zum Beispiel in neueren Mitteilungen der Nutzen der sonst allgemein empfohlenen EKG Überwachung als notwendige Routineüberwachung in Zweifel gezogen (WOODHEAD, 1979). Wenn keine Einigkeit bei relativ einfachen Maßnahmen wie EKG Kontrolle herrscht, so verwundert es nicht, wenn bei den aufwendigen und komplizierten Maßnahmen wie Haemoperfusion Erfolge berichtet werden, (PEDERSEN, 198o; HEATH et al., 198o; TRAFFORD et al., 198o) die dann wiederum von anderer Seite in Zweifel gezogen werden (CROME und WIDDOP, 198o). Wenn zwar der Sinn dieser Methode nicht von allen Autoren anerkannt wird, so herrscht jedoch in allen Berichten Einigkeit über die beträchtlichen Nebenwirkungen der Haemoperfusion und Haemodialyse, sowie über Kosten und Aufwand dieser Verfahren und die Notwendigkeit eingespielter und gut ausgebildeter Teams. Nur große klinische Zentren verfügen über diese Möglichkeiten. Deshalb wäre eine Form der Therapie, die einfach und überall ohne großen Aufwand durchführbar ist, von großem Wert. Die Magenspülung dürfte in jedem Krankenhaus ein vertrauter Eingriff sein. Sie wird routinemäßig bei Vergiftungen

zur Entfernung von Tablettenresten aus dem Magen angewendet, ebenso ist sie bei der Spülung von blutenden Magenulcera mit Eiswasser geläufig. Die Verwendung von Aktivkohle gehört vermutlich zu einer der häufigeren medizinischen Verordnungen. Man kann davon ausgehen, daß Aktivkohle jedem Arzt in ausreichender Menge zu Verfügung steht. Die Voraussetzungen für diese Art der Therapie sind demnach sehr günstig. Die Behandlungskosten sind denkbar gering.

In dieser Arbeit wurde deshalb untersucht, ob es möglich ist, das Prinzip der "nonionic diffusion" auszunutzen und einen zusätzlichen Weg der Elimination erfolgreich zu beschreiten. Dabei sind einige Faktoren zu berücksichtigen, die eine Behandlung der Imipraminvergiftung erschweren. Starke Lipophilie (HARTHORNE et al., 1963) und hohe Plasmaeiweißbindungen (RASMUSSEN, 1965) führen zu niedrigen Plasmakonzentrationen und damit zu den schlechten Erfolgen der Haemodialyse und Haemaoperfusion (ROSE, 1977). Die geringe Bindungskapazität der Aktivkohle bei niedrigem pH wurde in eigenen Versuchen ermittelt (siehe Abb. 3). Um bei dem physiologischen Magen pH dennoch ausreichende Mengen an Imipramin zu binden, muß deshalb mit maximalen Dosen von Aktivkohle behandelt werden. Dies auch, weil der bei Beginn einer Magenspülung vorhandene Mageninhalt erhebliche Mengen der Aktivkohle blockiert. Gegen eine hohe Dosierung von Carbo medicinalis sind keine Kontraindikationen bekannt (HENSCHLER und KREUTZER, 1967). Es genügt nicht, die Kohle einfach in dem Magen zu belassen, da eine Desorption drohen kann (RAUWS und CLLING, 1976). Daraus ergibt sich die Forderung nach einer Magenspülung. Diese darf aber den pH des Magens nicht verändern, denn bei steigendem pH würde weniger Imipramin im Magen in ionisierter Form vorliegen und sich das Diffusionsgleichgewicht zwischen den nicht ionisierten Anteilen im Blut und Magen bei geringeren Magenkonzentrationen ausbilden. Die Funktion des Magens als "Ionenfalle" (FORTH, HENSCHLER, RUMMEL, 198o) würde wegfallen. Das macht eine Perfusion mit HCl erforderlich, die einen pH im physiologischen Bereich besitzt. Um das erwähnte Diffusionsgleichgewicht zwischen Mageninhalt und Blut zu verhindern, sollte möglichst häufig gespült werden. Das kann beim Menschen

leichter durchgeführt werden als beim Hund. Auch die sehr geduldigen Beagles entwickeln als Versuchtstiere eine erstaunliche Kraft und bringen auch den Geübtesten bei halbstündlich wiederholter Sondierung in Schwierigkeiten. Es versteht sich, daß eine Verabreichung von HCl in großen Mengen beim Menschen eine Überwachung des Blut pH notwendig macht, die ja wegen der Gefahr der metabolischen und respiratorischen Azidose (BROWN, 1976) ohnehin notwendig ist. Mit Natriumbikarbonat kann einer solchen Entgleisung begegnet werden.

Obwohl der pKa Wert des Imipramin mit 7,9 (FENNER et al., 1974) recht hoch liegt und nach HART (1969) nur wenig Imipramin im Magen zu erwarten ist, finden doch zahlreiche Autoren hohe Magenkonzentrationen (PENNY, 1968; WORM, 1969; SJOQVIST et al., 1969); GARD et al., 1973; BICKEL, 1975; WOOD et al., 1976). Aus diesen Überlegungen ergab sich folgende Versuchsanordnung. Sieben weiblichen Beagles wurden in 3 verschiedenen Versuchen jedesmal 15 mg/kg Imipramin i.v. injiziert. Der erste Durchgang diente als Kontrollgruppe; d.h., die Hunde wurden sich selbst überlassen. Nach 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden wurden jeweils 5 ml Blut zur Konzentrationsbestimmung abgenommen. Nach einer Pause von mindestens 3 Wochen wurden erneut 15 mg/kg Imipramin i.v. verabreicht. Zusätzlich erhielten die Hunde einmalig 1o g Carbo medicinalis. Es wurden wieder nach 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden jeweils 5 ml Blut zur Konzentrationsbestimmung abgenommen. Nach einer neuen Pause von wieder mindestens 3 Wochen wurden zum dritten Mal 15 mg/kg Imipramin i.v. gegeben. Nach der ersten Blutabnahme, die wieder nach 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden erfolgten, begann die Magenspülung. Eine Suspension von 1o g Aktivkohle und 2oo ml einer o,1 normalen HCl Lösung mit einem pH von 1,o wurden in den Magen sondiert, dort 3o Minuten belassen und vor der nächsten Spülung wieder aspiriert. Der ganze Vorgang wurde 14 mal durchgeführt. Alle eingesetzten Hunde haben diese Behandlung gut überstanden. Bei einem Vorversuch war ein Hund an einer Dosis von 2o mg/kg Imipramin i.v. eingegangen, weshalb die niedrigere Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht gewählt wurde.

Die 5 ml Blut wurden in heparinisierten Reagenzgläsern aufgefangen und 3o Minuten lang bei 2ooo Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Nach Zusatz des externen Standards (1 ml Dibenzepin o,1 mg/ml in wäßriger Lösung) erfolgte Alkalisierung mit 1 ml 1 N NaOH.Anschließend Extraktion mit 8o und 5o ml Diethylether und Trennung der Etherphase von der wäßrigen Phase im Scheidetrichter. Der Etherextrakt erhielt 5 ml 1 N Essigsäure, die erneut im Scheidetrichter isoliert wurde und nach Alkalisierung mit einem Überschuß von NaOH mit 5 ml Diethylether im Scheidetrichter wieder abgetrennt wurde. Bei einer Temperatur von 3o° C wurde der Ether im Wasserbad unter einem kontinuierlichen Stickstoffstrom abgedampft. Die trockenen Glaskölbchen wurden bei einer Temperatur von - 6o° C.aufbewahrt. Zur gaschromatographischen Analyse erhielten sie 2 ml Ethanol. Als Gaschromatograph wurde ein GCM Beckman Steroid Analyser zur Direktinjektion mit einem FID benutzt. Die Glassäule hatte eine Länge von 2 m, einen inneren Durchmesser von 2 mm und war mit 3 % OV-17 auf Gas Chrom Q 1oo - 2oo mesh gefüllt. Der Luftdurchfluß des FID war 22o ml/min, der Wasserstoffstrom 4o ml/min. Die Säule wurde mit 35 ml Stickstoff pro Minute durchströmt. Die Einspritztemperatur lag bei 25o° C, die Säulentemperatur bei 2oo° C und die Detektortemperatur bei 25o° C. Mit einer Eichkurve wurde aus den Peakhöhen die Plasmaimipraminkonzentration bestimmt. Die Ergebnisse der Blutkonzentrationen sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Aus den einzelnen Konzentrationsverläufen wurden die Halbwertzeiten und die Steigungen ermittelt. Es ergaben sich für 6 von 7 Hunden bei den Versuchen mit wiederholter Magenspülung die größten Werte für die Steigungen und die kleinsten Werte für die Halbwertzeiten. Bei 6 von 7 Hunden wurde somit mit wiederholter Magenspülung ein schnellerer Konzentrationsabfall erreicht. Die Ergebnisse zeigt Tab. 2. Bei dem Vergleich der Mittelwerte der Steigungen war der Mittelwert 3 (wiederholte Magenspülung) gegenüber dem Mittelwert 1 (Kontrollgruppe) um 24,17 % größer, im Vergleich zu Mittelwert 2 um 32,17 %. Das bedeutet einen im Mittel zwischen 24,17 % - 32,74 % schnelleren Konzentrationsabfall für die Magenspülung. Die Mittelwerte der Halbwertzeiten ergeben eine um 27,89 % kleinere Halbwertzeit, wenn man den Mittelwert 1 (Kontrollgruppe) gleich 1oo Prozent setzt und mit Mittelwert 3 vergleicht. Setzt man Mittelwert 2 gleich 1oo Prozent, so

ist die Halbwertzeit 3 (wiederholte Magenspülung) um 34,48 % kleiner. Die Halbwertzeit ist demnach im Mittel für die wiederholte Magenspülung zwischen 27,89 und 34,48 % kleiner. Eine Zusammenfassung gibt Tab. 3. Daß die einmalige Gabe von 1o g Aktivkohle keinen Einfluß auf die Geschwindigkeit des Konzentrationsabfalles hat, zeigt der Test nach Man Whitney Wilcoxon. Zwischen Population 1 (Kontrollgruppe) und Population 2 (einmalige Gabe von 1o g Kohle) besteht kein signifikanter Unterschied. Beide unterscheiden sich jedoch signifikant von Population 3 (wiederholte Magenspülung) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 5 und 1o Prozent.

Es ist gelungen, in dieser Arbeit zu zeigen, daß eine einfach durchzuführende Therapie wie die Magenspülung mit HCl und Aktivkohle zu einem etwa ein Drittel schnelleren Konzentrationsabfall führt, als in einer Kontrollgruppe, bei der keine Therapie durchgeführt wurde. Dies ist bei einer Substanzgruppe von großem Wert, deren Ausscheidung durch eine Reihe von Gründen behindert wird:

1. niedriger Plasmaspiegel (BICKEL, 1975)
2. hohe Plasmaeiweißbindung von über 9o % (LADER, 1974; MANOGUERRA, 1977)
3. enterohepatischer Kreislauf (von BAHR und BORGA, 1971)
4. gastroenteraler Kreislauf (RAUWS und OLLING, 1976)
5. renale Rückresorption (SJOQVIST et al., 197o; BICKEL, 1975)
6. Selbstinhibition des DMI im Stoffwechsel der Leber (DINGELL und BASS, 1969; von Bahr, 1971).

Wenn von der eingenommenen Substanz nur ca. 3 - 5 % unverändert oder als aktiver Metabolit in den ersten 24 Stunden im Urin ausgeschieden wird (WOOD, 1976; GARD et al., 1973), so kann der Wert einer zusätzlichen Elimination gar nicht hoch genug angesetzt werden. Forcierte Diurese und Ansäuerung des Urins erhöhen die Ausscheidungsrate nicht nennenswert (BICKEL, 1975). Überdies sollte bei forcierter Diurese mit ausreichender Herzleistung gerechnet werden. Das aber ist bei Vergiftungen mit

trizyklischen Antidepressiva nicht der Fall (MÜLLER und SCHULZE, 198o). Eine Peritonealdialyse ist insuffizient und birgt zusätzlich die Gefahr der Peritonitis (VOLANS, 1977). Daß Haemodialyse und Haemoperfusion nicht unproblematisch sind, wurde schon erwähnt. Eine Folge der langsamen Ausscheidung besteht darin, daß Symptome einer Vergiftung mit trizyklischen Antidepressiva 72 Stunden und länger nach dem Zeitpunkt der Vergiftung anhalten können, ebenso kann es relativ lange nach der initialen Einnahme noch zu Todesfolgen kommen (CAIN und CAIN, 1979). Um eine schnellere Elimination zu bewirken, bleibt somit nur die oben beschriebene Methode der Magenspülung als ein überall anwendbares Verfahren, das ein um rund ein Drittel schnelleres Absinken der Imipraminkonzentrationen im Blut bewirkt. Damit wird eine wesentliche therapeutische Forderung erfüllt (BICKEL, 1975). Es wäre demnach möglich,bei Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva durch wiederholte Magenspülung zu den bisherigen Therapieverfahren eine zusätzliche suffiziente Methode hinzuzufügen, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

1. Maximale Dosen von Aktivkohle.
2. Erhaltung eines niedrigen pH im Magen durch Spülung mit HCl.
3. Häufige Spülungen mit möglichst dauernder Erneuerung der Aktivkohle.
4. Überwachung des pH im Blut des Patienten.

LITERATURÜBERSICHT

ALEXANDER, H. — The clinical pharmacology of imipramine. Arch. gen. Psychiatry Vol. 28.May 1973

ALEXANDER, L.S., A.NINO — Cardiovascular complications in young patients taking psychotropic drugs. Amer.Heart J. 78, 757 (1969)

ALEXANDERSON, B. — Pharmacokinetics of nortriptyline in man after single and multiple oral doses: The predictability of steady-state plasma concentations from single-dose plasma-level data. Eur.J.Clin.Pharmac., 4, 82-91 (1972)

ALEXANDERSON, N., F.SJÖQVIST — Individual differences in the pharmacokinetics of monomethylated tricyclic antidepressants: Role of genetic and environmental factors and clinical importance. Ann.N.Y.Acad.Sci. 179, 739-751 (1971)

ALVAN, G. — Effect of activated charcoal on plasma levels of nortriptyline after single doses in man. Europ.J.clin.Pharmacol. 5, 236-238 (1973)

ALVARES, A.P. — Cytochromes P-45o and b_5 in human liver microsomes. Clin.Pharmacol.Ther. 1o, 655-659 (1969)

AQUILONIUS, S.M. U.HEDDSTRAND — The use of physostigmine as an antidote in tricyclic anti-depressant intoxications. Acta Anaesth.Scand. 22, No.1, 4o-46 (1978)

ASBACH, H.W.
F.HOLZ,
K.MÖHRING,
W.SCHÜLER
Lipid haemodialysis versus charcoal. Haemoperfusion in imipramine poisoning. Clinical Toxicol. 11 (2) 211 - 219 (1977)

ASBACH, H.W.,
K.MÖHRING,
F.HOLZ,
H.W.SCHÜLER,
B.HERRMANN,
J.W.FAIGLE
Haemodialysis in imipramine poisoning? Klin.Wschr. 54, 83 - 97 (1976)

ASBACH, H.W.,
H.W.SCHÜLER
Amitriptyline and imipramine poisoning in children.
Brit.med.J. 1, 386 - 387 (1974)

ASBERG, M.
Plasma nortriptyline levels-relationship to clinical effects.
Clin.pharmac.Ther.,16, 215 - 229 (1974)

ASBERG, M.,
B.CRONHOLM,
F.SJÖQVIST,
D.TUCK
Correlations of subjective side effects with plasma concentrations of nortriptyline.
Brit.med.J. 4, 18 (197o)

AXELROD, J.,
G.HERTTING,
L.POTTER
Effect of drugs on the uptake and release of ^{3}H-norepinephrine in the rat heart.
Nature, 194, 297 - 3o1 (1962)

AZIMA, H.,
R.VISPO
Imipramine, a potent new antidepressant compound.
Am.J.Psych., 115 (1), 245 - 261 (1958)

BAHR, C. von,
B. ALEXANDERSON
D.C.AZARNOFF,
F.SJÖQVIST,
S.ORRENIUS
A comparative study of drug metabolism in the isolated perfused liver and in vivo in rats.
Europ.J.Pharmacol., 9, 99 (197o)

BAHR, C. von,
L.BERTILSSON
Hydroxilation and subsequent glucuronide conjugation of desmethylimipramine in rat liver microsomes.
Xenobiotica, 1, 2o5 - 212 (1971)

BAHR, C. von,
C. BORGA
Uptake, metabolism and excretion of desmethylimipramine and its metabolites in the isolated perfused rat liver.
Acta pharmacol. (Kbh.), 29, 359 - 374, (1971)

BAHR, C. von,
F.SJÖQVIST,
S.ORRENIUS
The inhibitory effect of hydrocortisone and testosterone on the plasma disappearence of nortriptyline in the dog and the perfused rat liver.
Eur.J.Pharmacol., 9, 1o6 - 11o (197o)

BAILEY, R.R.,
S.HARMAN,
J.O'ROURKE,
A.L.BUTTIMORE
Haemodialysis and forced diuresis for tricyclic antidepressant poisoning.
Brit.Med.J., 4, 23o (1974)

BARNES, R.J.
S.M.KONG,
H.RAYMOND,
W.Y.WU
Electrocardiographic changes in amitriptyline Poisoning.
Brit.Med.J., 3, 222-223 (1968)

BARTH, N.,
M.MANNS,
E.MUSCHOLL
Arrhythmias and inhibition of noradrenaline uptake caused by tricyclic antidepressants and chlorpromazine on the isolated perfused rabbit heart.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 288, 215, (1975)

BARTH, N.,
E.MUSCHOLL
The effects of the tricyclic antidepressants desipramine, doxepin and iprindole on the isolated perfused rabbit heart.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol., 284, 215 - 232 (1974)

BARTH, N.,
E.MUSCHOLL
Die Rolle adrenerger Mechanismen bei der Entstehung von Arrhythmien nach Einnahme trizyklischer Antidepressiva.
Dtsch.med.Wschr., 1o1, 88 - 9o, (1976)

BAUDITZ, W.,
H.K.BARTELHEIMER
Haemodialysebehandlung bei einem 3 1/4 jährigen Kind mit Imipraminvergiftung.
Arch. Toxicol., 26, 133 - 141 (197o

BAUM, T.,
A.T.SHROPSHIRE,
G.ROWLES,
M.I.GLUCKMAN
Antidepressants and cardiac conduction: Iprindole and imipramine.
Europ.J.Pharmacol., 13, 287, (1971)

BERNARDS, W.
Reversal of phenothiazine-induced coma with physostigmine.
Anaest.Anal., 52, 938 - 941, (1973)

BIANCHETTI, G.,
A.BONACCORSI,
A.CHIODAROLI,
R.FRANCO,
S.GARATTINI,
R.GOMENI,
P.L.MORSELLI
Plasma concentrations and cardiotoxic effects of desipramine and protriptyline in the rat.
Brit.J.Pharmac., 6o, 11 - 19, (1977)

BICKEL, M.H.
Poisoning by tricyclic antidepressant drugs. General and pharmacokinetic considerations.
Int.J.Clin.Pharmacol., 11, 145 - 176 (1975)

BICKEL, M.H., M. BAGGLIONI — The metabolism of imipramine and its metabolites by rat liver microsomes. Biochem.Pharmacol., 15, 1155 - 1169 (1966)

BICKEL, M.H., H.BÖRNER — Uptake, subcellular distribution and transfer process of imipramine and its metabolites formed in rat liver perfusion systems. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 284, 339 - 352 (1974)

BICKEL, M.H., R.BROCHON, B.FRIOLET, B.HERRMANN, A.R.STOFER — Clinical and biochemical results of a fatal case of desipramine intoxication. Psychopharmacologia (Berlin), 1o, 431, (1967)

BICKEL, M.H., P.L.GIGON — Metabolic interconversions and binding of imipramine, imipramine-N-oxide and desmethylimipramine in rat liver slices. Xenobiotica, 1, 631 - 641, (1971)

BICKEL, M.H., J.W. STEELE, — Bindind of basic and acidic drugs to rat tissue subcellular fractions. Chemico-biol. Interactions, 8, 151 - 162, (1974)

BICKEL, M.H., H.J.WEDER — Demethylation of imipramine in the rat as influenced by SKF 525 A and by different routes of administration. Life Sci., 7, 1223 - 123o, (1968)

BICKEL, M.H., H.J.WEDER — Buccal absorption and other properties of pharmacokinetic importance of imipramine and its metabolites. J.Pharm.Pharmacol., 21, 16o - 168 (1969)

BICKEL, M.H., H.J.WEDER — The total fate of a drug: Kinetics of distribution, excretion and formation of 14 metabolites in rats treated with imipramine. Arch.int.Pharmacodyn., 173, 433 - 463, (1968)

BIGGS, J.T., S.S.CHANG, W.R.SHERMAN, W.H.HOLLAND — Measurement of tricyclic antidepressant levels in an outpatient clinic. J.Nerv. Ment.Dis., 162, 46 - 51 (1976)

BOAKES, A.J., D.R.LAURENCE, P.C.TEOH, F.S.K.BARAR, L.T.BENEDIKTER, B.N.C.PRICHARD — Interactions between sympathomimetic amines and antidepressant agents in man. Brit.med.J., 1, 311, (1973)

BONACCORSI A., R.FRANCO, S.GARATTINI, P.L.MORSELLI, E.PITA — Plasma nortriptyline and cardiac responses in young and old rats. Brit.J.Pharmac., 6o, 21 - 27 (1977)

BORDEN, E.C., S.G.ROSTAND — Recovery from massive amitriptyline overdosage. Lancet, 1, 1256, (1968)

BORGA, O., D.J.AZARNOFF, G.P.FORSHELL, F.SJÖQVIST — Plasma protein binding of tricyclical antidepressants in man. Biochem.Pharmac., 18, 2135 - 2134, (1969)

BORGA, O., D.L.AZARNOFF, F.SJÖQVIST — Species differences in the plasma protein binding of desipramine. J.Pharm.Pharmacol., 2o, 571, (1968)

BORGA, O., B.HAMBURGER, T.MALMFORS, F.SJÖQVIST — The role of plasma protein binding in the inhibitory effect of nortriptyline on the neuronal uptake of norepinephrine. Clin.Pharmacol.Ther., 11, 581, (197o)

BRAITHWAITE, R.A., R.GOULDING, G.THEANO, J.BAILEY, A.COPPER — Plasma concentration of amitriptyline and clinical response. Lancet, 1, 1297 - 13oo, (1972)

BRAITHWAITE, R.A., B.WIDDOP — A specific Gas-chromatic method for the measurement of "steady-state" plasma levels of amitriptyline and nortriptyline in patients. clinica chimica acta, 35, 461 - 472, (1971)

BRAUN, L., J.BRODEHL, H.FICHSEL, C.KALLFELZ — Über Imipraminintoxikation im Kindesalter. Med.Klin., 6o, 1737, (1965)

BREWER, C. — Poisoning with antidepressants. Brit.med.J., 2, 523, (1977)

BREWER, C. — Suicide with tricyclic antidepressants. Brit.med.J., July 1o, 11o, (1976)

BREYER, V., H.REMMER — Bestimmung von Amitriptylin und Metaboliten in verschiedenen Organen nach einer tödlichen Vergiftung. Arch.Toxicol., 28, 176 - 181, (1971)

BROWN, T.C.K. — Natriumbicarbonat and tricyclic-antidepressant poisoning. Lancet, October 16, (1976)

BROWN, T.C.K.
Tricyclic antidepressant overdosage: Experimental studies on the management of circulatory complications. Clin.Toxicol., 9, 255, (1976)

BROWN, T.C.K., G.A.BARKER, M.E.DUNLOP, P.M. LOUGHNAN
The use of sodium bicarbonate in the treatment of tricyclic antidepressant-induced arrhythmias. Anaesth.intens.Care, 1, 2o3, (1973)

BROWN, T.C.K., M.E.DWYER, J.G.STOCKS
Antidepressant overdosage in children. A new menace. Med.J.Austr., 2, 848 - 851, (1971)

BROWN, T.C.K., A.LEVERSHA
Comparison of the cardiovascular toxicity of three tricyclic antidepressant drugs: Imipramine, Amitriptyline and Doxepin. Clinical Toxicology 14 (3), p.p. 253 - 256 (1979)

BRYAN, C.K., J.A.LUDY, H.HAK, R.ROBERTS, W.R.MARSHALL
Overdoses with tricyclic antidepressants. Drug.Intel.Clin.Pharm., 1o, 38o, (1976)

BURCKHARDT, D., H.J.FLEISCHHAUER, V.MÜLLER, H.W.NEUBAUER
Beitrag zur Wirkung tri- und tetrazyklischer Antidepressiva auf Herz und Kreislauf. Schweiz.Med.Wschr., 1o6, 1896 - 19o3, (1976)

BURKS, S.J., J.E.WALKER, B.H.RUMACK, J.E.OTT
Tricyclic antidepressant poisoning. Reversal of coma, choreoathosis and Myoclonus by physostigmine. J.Mer.med.Ass., 23o, 14o5 - 14o7, (1974)

BUSCH-PETERSEN, D.von, D.TIESS, H.V.GULZOW, H.BREMER
Zur Klinik und Therapie der akuten Imipramin-(Melipramin-)Vergiftung im Kindesalter.
Kinderärztl.Praxis, 2, 74 - 78, (1974)

CARLSSON, A.
The contribution of drug research to investigating the nature of endogenous depression.
Pharmakopsych.Neuro-Psyhopharmakol., 9, 2 - 1o (1966)

CARLSSON, A., H.CORRODI, K.FUXE, T.HÖFKELT
Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-alphaetyl-meta-tyramine.
Europ.J.Pharmacol. 5, 357 - 366 (1969 A)

CARLSSON, A., H.CORRODI, K.FUXE, T.HÖFKELT
Effects of some antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain catecholamine stores caused by, 4-alpha-dimethyl-meta-tyramine.
Europ.J.Pharmacol. 5, 367 - 373 (1969 B)

CHEIKHZADEH, A., A.SCHOLER
Das Krankheitsbild der Imipramin-toxikation (Tofranil).
Helv.Med.Acta 31, 518 - 524 (1964)

CHRISTIANSEN, J., L.F.GRAM
Imipramine and its metabolites in human brain.
J.Pharm.Pharmacol. 25, 6o4-6o8 (1973)

CHRISTIANSEN, J., L.F.GRAM, B.KOFOD, O.J.RAFAELSEN
Imipramine metabolism in man. A study of urinary metabolites after administration of radioactive imipramine.
Psychopharmycologia (Berl.), 2, 255 - 267 (1967)

COHEN, H.MURRY, R.HOUBURY, B.STIMMEL
Abuse of Amitriptyline.
Jama, Vol. 24o, No. 13, Sept. 22 (1978)

CRAMMER, J.L., B.DAVIES — Activated charcoal in tricyclic drug overdoses. Brit.med.J. 3, 527 (1972)

CRAMMER, J.L., A.ELKES — Agranulocytosis after desipramine. Lancet, 1, 1o5-1o6 (1967)

CRAMMER, J.L., B.ROLFE — Metabolism of ^{14}C-imipramine (3). Conversion by rat tissues. Psychopharmacologia (Berlin), 18, 26 - 31 (197o)

CRAMMER, J.L., B.SCOTT, H.WOODS, B.ROLFE — Metabolism of ^{14}C-imipramine (1). Excretion in the rat and in man. Psychopharmacologia, 12, 263-277 (1968)

CRAMMER, J.L., B.SCOTT, B.ROLFE — Metabolism of ^{14}C-imipramine (2). Urinary metabolites in man. Psychopharmacologia, 15, 2o7 - 225 (1969)

CROCKER, J., B.MORTON — Tricyclic (antidepressant) drug toxicity. Clin.Toxicol., 2 (4), 397-4o2 (1969)

CROME, P., R.BRAITHWAITE, B.NEWMANN — Choosing an antidepressant Brit.Med.J., 1, 59, (1978)

CROME, P.,. B.NEWMANN — Poisoning with maprotiline and mianserin. Brit.Med. J., 2, 26o (1977)

CROME, P., B.WIDDOP — Resin haemoperfusion in tricyclic antidepressant poisoning. The Lancet, February 9, 3o6-3o7 (198o)

CRONIN, A.J.,
R.KHALIL,
T.L.LITTLE

Poisoni ng with tricyclic antidepressants
an avoidable cause of childhood deaths
Brit.med.J. 17, March, 722, 1979

CUTLER, R.,
J.F.HEISER

The tricyclic Antidepressants.
JAMA, Vol. 24o, No. 21, 2264-2266
(1978)

CZESCH, K.,
FRANCESCON I,
E.HAIMBÖCK,
K.HRUBY

Die akute Vergiftung durch trizyklische
Antidepressiva und ihre Therapie mit
Physostigminsalicylat.
Wiener klin.Wochenschr. 89 (8),
265 - 269 (1977)

DADKAR, N.K., A.N.DOHADWALLA, B.K.BHATTACHARYA — Role of peripheral vascular resistance and reacting in the interaction between clonidine and imipramine in spontaneously hypertensive rats. J.Pharm.Pharmac., 3o, 58, (1978) Communications

DAVIES, B., G.BURROWS, P.DUMOVIC, J.VOHRA, D.HUNT, G.SLOMAN, B.SCOGGINS — Effect on the heart of different tricyclic antidepressants, Sinequan: A monograph of recent clinical studies. (J.Mendels, ed.), Excerpta Medica, (1975)

DAVIS, J.M. — Overdose of Psychotropic drugs-trixyclic antidepressants. Psychiat.Ann., 3, 6-11, (1973)

DAVIS, J.M., B.A.TERMINI — Attempted suicide with psychotropic drugs: diagnosis and treatment. Med.Counterpoint, 1, No. 6, 59-61, (1969)

DECKER, W.J., H.F.COMBS, J.J.TRENTING, R.J.BANEZ — Dialysis of drugs against activated charcoal. Toxicol.appl.Pharmacol., 18, 573 - 578 (1971)

DENCKER, H., S.J.DENCKER, A.GREEN, A.NAGY — Intenstinal absorption, demethylation and enterohepatic circulation of imipramine. Clinical Pharmacol. and Therapeutics, Vol. 19 No. 5, 584 - 86 (1976)

DENGLER, H.J., H.E.SPIEGEL, E.O.TITUS — Effects of drugs on uptake of isotopic non epinephrine by cat tissues. Nature (London), 191, 816 - 817 (1961)

DINGELL, J.V., A.D.BASS — Inhibition of the hepatic metabolism of amphetamine by desipramine. Biochem.Pharmacol., 18, 1535 - 1538, (1969)

DINGELL, J.V., F.SULSER, J.R.GILETTE — Species differences in the metabolism of imipramine and desmethylimipramine (DMI) J.Pharmacol. exp. Ther., 143, 14 - 22, (1964)

DOGGETT, N.S., H.RENO, P.S.J.SPENCER — A comparsion of the acute toxicity of some centrally acting drugs measured under crowded and uncrowded conditions. Toxicol and appl.Pharmacol. 39, 141 - 148, (1977)

DOUGAN, J. — Poisonging with tricyclic antidepressants. Brit.med.J.5 May, 1213, 1979

DUVOISIN, R.C., R.KATZ — Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine. J.Amer.med.Ass. 2o6, 1968

ELING, T.E., T.C.ORTON, R.D.PICKETT, M.A.ANDERSON, J.R.FOUTS — Xenobiotic accumulation in the isolated perfused rabbit lung. Fed.Proc. 32, 748, 1973

FARGHARSON, S. Poisoning by tricyclic drugs. Brit.med.J. 378, 1972 - 1

FEINBERG, A.P., S.H.SNYDER Phenothazine drugs: Structure-activity relationships explained by a conformation that mimics dopamine. Proc.nat.Acad.Sci.(Wash.) 72, 1899 - 1903, 1975

FENDRICK, G.M. Amitriptyline poisoning. New Engl.J.Med.267, 1031, 1962

FENNER, H., J.NEYE, G.BIAMINO Negativ inotroper Effekt von tricyclischen Antidepressiva am isolierten rechtsventrikulären Papillarmuskel der Katze. Arzneimittel Forschung (Drg.Res.) 24, Nr. 8, 1098 - 1101, 1974

FOURON, J.C., R.CHICOINE ECG changes in fatal imipramine (tofranil) intoxication. Pediatr. 48, 771 - 781, 1971

FREEMANN, J.W., M.G.LOUGHHEAD Beta blockage in the treatment of tricyclic antidepressant overdosage. Med.J.Austrália, 1 (25) 1233, 1973

FRÉJAVILLE, J.P., B.CHRISTOFOROV, C.BISMUTH, F.PEBOY-PEYROULA, R.BOURDON, A.M.NICAISE, J.POLLET Toxicologie clinique et analytique. Paris Flammarion Médecine-Sciences. 320 - 327, 1971

FRÉJAVILLE, J.P.,
M.L.EFTHYMIOU,
F.MELLERIO,
E.FOURNIER,
P.GERVAIS,
A.GORCEIX,
J.PROTEAU,
M.GAULTIER

Cent cas d'intoxication aigue par les dérivés de l'iminodibenzyle, imipramine, amitriptyline, trimeprymine.
Société Médicale des Hôpitaux de Paris.
116, 927 - 945, 1965

GARD, H., D.KNAPP, I.HAMENSON, T.WALLE, T.GAFFNEY
Studies on the disposition of amitriptyline and other tricyclic antidepressant drugs in man as it relates to the management of the overdosed patient. Adv.Biochem.Psychopharmacol. 7, 95 - 1o5, 1973

GAULTIER, M.
Sodium bicarbonat and tricyclic-antidepressant poisoning. Lancet, December 4, 1976

GAULTIER, M., J.R.BOISSIER, A.GORCEIX, P.SIMON
The cardiotoxicity of imipramine in man and animals. Proc.Europ.Soc.Study Drug Toxicity 6, 163, 1965

GIGON, P.L., M.H.BICKEL
N-demethylation and N-oxidation of imipramine by rat and pig liver microsomes. Biochem.Pharmacol. 2o, 1921, 1971

GILLETTE, J.R.
Factors affecting drug metabolism. Ann. Ny.Acad Sci. 179, 43 - 66, 1971

GILLETTE, J.R.
Complications of reversible binding in relating the in vitro effects of drugs totheir in vivo activity. Biochem.Pharmacol. 125, 1o6, 1963

GILLETTE, J.R., J.V.DINGELL, F.SUSER, R.KNUTZMANN, B.B.BRODIE
Isolation from rat brain of a metabolic product, desmethylimipramine (Tofranil) Experientia 17, 417 - 418, 1961

GILLISON, T.H. Letter to the Editor
Brit.med.J. 21 April, 1o8o, 1979

GILES, Mc-C.H. Imipramine poisoning in childhood.
Brit.med.J. 2, 844, 1963

GLASSMANN, A.H., M.J.HURWIC, J.M.PEREL Plasma binding of imipramine and clinical outcome.
Am.J.Psychiatry, 13o, 1367 - 1369, 1973

GLASSMANN, A.H., J.M.PEREL The clinical pharmacology of imipramine, implications for therapeutics.
Arch.Gen.Psyhiatry, Vol. 28 May, 649 - 653, 1973

GLOGNER, P., N.HENI, L.HERKEL, G.HÖFNER Tödliche Limbatril-F-Intoxikation.
Dtsch.med.Wschr. 98, 2472 - 2477, 1973

GLOWINSKI, J., L.L.IVERSEN Regional studies of catecholamines in the rat brain. The disposition of H^3-norepinephrine, H^3-dopamine H^3-dopa in various regions of the brain.
J.Neurochem., 13, 655 - 669, 1966

GOEL,K.M., R.A.SHANKS Amitriptyline and imipramine poisoning in children.
Brit.med.J. 1, 261 - 263, 1974

GOODMAN, L.S., A.GILMAN The Pharmacological basis of therapeutics.
4.Aufl., 186-192 London: the Macmillan Company 197o

GRAM, L.F. — Metabolism of tricyclic antidepressants. A review. Dan.med.Bzll. 21, 218 - 213, 1974

GRAM, L.F., J.CHRISTIANSEN — First pass metabolism of imipramine in man. Clin.Pharmacol.Ther. 17, 555 - 563, 1975

GRAM, L.F., J.CHRISTANSEN, F.OVER — Pharmacokinetic interactions between neuroleptics and tricyclic antidepressants in rat. Acta Pharmacol.Toxicol. 35, 223 - 232, 1974 1974

GRAM, L.F., B.KOFOD, J.CHRISTIANSEN, O.J.RAFAELSEN — Imipramine metabolism: pH dependent distribution and urinary excretion. Clin.Pharmacol.Ther. 12, 239 - 244, 1971

GRAM,L.F., N.REISBY, I.IBSEN, A.NAGY J.DENCKER, P.BECK, G.PETERSEN, J.CHRISTIANSEN — Plasma levels and antidepressive effect of imipramine. Clin.Pharmacol. and Ther. Vol. 19, No. 3, 318 - 324, 1976

GRANACHER, R., R.J.BALDESSARINI — Physostigmine: its use in acute anticholinergic syndrome with antidepressants and antiparkinson drugs. Arch.Gen.Psychiat., 32, 375, 1975

GREEFF, K., J.WAGNER — Tierexperimentelle Untersuchungen zur kardiotoxischen Wirkung der Thymoleptika. Dtsch.med.Wschr. 96, 1200, 1971

GROßECKER, H.I., J.BACK, B.SCHMID, D.PALM — Drug-induced changes in ultra structure and biochemical function of rat heart mitochondria. Proc.4. Int.Congr. Pharmacology 1, 131, 1970

HAHN, I., G.KRIEGLSTEIN, K.TSCHENTSCHER
Distribution of chlorpromazine in a simplified blood influenced by variovs drugs.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 278, 35 - 44, 1973

HAMMOND, K.B.
Drugs and children: Methods for therapeutic Monitoring.
Clinical toxicology 1o (2), 159 - 183, 1977

HARGREAVES, T. R.F.PIPER, R.TRICHEY
The effect of imipramine and desipramine on UDP'glucuronyltransferase.
Experientia (Basel) 25, 725 - 726, 1969

HARMS, D., H.SINGER
Akute Chlorprothixen - (Truxaletten) Vergiftung im Kindesalter.
Tägl. Prax. 15, 17, 1974

HART, L.G., A.M.GUARINO, L.S.SHANKER
Gastric dialysis as a possible antidotal procedure for removal of absorbed drugs.
J.Lab.Clin.Med. 73, 853 - 86o, 1969

HARTHORNE, J.W., A.M.MARCUS, M.KAY
Managment of massive imipramine overdosage with mannitol and artificial dialysis.
New.Engl.J.Med. 268, 33 - 36, 1963

HEATH, A., I.WICKSTRÖM, J.AHLMEN
Letter to the Editor
The Lancet, January 19, 155, 198o

HENSCHLER, D., P.KREUTZER
Reaktionsbedingungen und Wirksamkeit eines "Universalantidots" und seiner Komponenten Aktivkohle, Tannin und Magnesia usta.
Inaugural Dissertation Würzburg 1967

HEISEL, J.: Contribution á l'étude expérimental de la toxicité cardiovasculaire des thymoleptiques tricycliques. Thése, Nacy 1967

HEISER, J., D.WILBERT: Reversal of delirium induced by tricyclic antidepressant drugs with physostigmine. Am.J.Psyh. 131 (11) 1275, 1974

HERRMANN, B.: Quantitative Methoden zur Untersuchung des Stoffwechsels von Tofranil. Helv.physiol.Acta 21, 4o2, 1963

HERRMANN, B., R.PULVER: Der Stoffwechsel des Psychopharmakons Tofranil. Arch.int.Pharmacodyn.Thér. 126, 454, 196o

HERRMANN, B., W.SCHINDLER, R.PULVER: Papierchromatischer Nachweis von Stoffwechselprodukten des Tofranil. Med.exp. (Basel) 1 (196o) 381

HERTTING, G., J.AXELROD, L.G.WHITBY: Effect of drugs on the uptake and metabolism of H^3-norepinephrine. J.Pharmacol.exp.Ther. 134, 146, 1961

HERTTING, G., B.PESKAV: Regulation mechanism of central and peripheral sympathetic neurons. J.Neural Transmission Suppl.12, 115 - 126, 1975

HORN, A.S., J.T.COYLE, S.H.SNYDER: Catecholamine uptake by synaptosomes from rat brain. Structure activity relationships of drugs with differential effects on dopamine and norepinephrine neurons. Mol.Pharmacol. 7, 66 - 8o, 1971

JANSEN, F.H.J. — Mianserin differentiated from tricyclic antidepressants. J.A.M.A. Vol. 24o, No. 13, 1339, Sept. 22, 1978

JANSEN, F.H.J., G.DRYKONINGEN, J.J.DE RIDDER — Poisoning with antidepressants. Brit.med.J. 2, 896, 1977

JEFFERSON, J.W. — A review of the cardiovascular effects and toxicity of the tricyclic antidepressants. Psychosom.med., 37, 16o - 179, 1975

JUNOD, A.F. — Accumulation of ^{14}C-imipramine in isolated perfused rat lungs. J.Pharmacol.exp.Ther. 138, 182 - 187, 1972

KALTENBACH, M., H.MÜLLER, W.ORTSMANNS, J.SCHMIDT
Kardiotoxische Wirkungen von Psychopharmaka.
Dtsch.med.Wschr. 95, 2214, 197o

KANTOR, S., T.BIGGER, A.GLASSMANN, D.MAC KEN, J.PEREL
Imipramine-induced heart block.
J.A.M.A.231,1364, 1975

KLERMAN, G., J.COLE
Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds.
Pharmacol.Rev. 17, 1o1 - 141, 1965

KLERMAN, G., L.GERALD, R.M.A.HIRSCHFELD
The use of antidepressants in clinical practise.
J.A.M.A.Vol. 24o No. 13, 14o3 - 14o6, Sept. 22, 1978

KOPERA, H., H.SCHENK
Antidepressiva und Kardiotoxicität. Beobachtungen mit Mianserin.
Dtsch.med.Wschr. 1o3, 1373 - 1376, 1978

KRAGH-SÖRENSEN, P., M.ASBERG, C.EGGERT HANSEN
Plasma-nortryptiline levels in endogenous depression.
Lancet, 1, 113 - 115, 1973

KRISTIANSEN, E.S.
Cardiac complications during treatment with imipramine (Tofranil)
Acta.psychiat.Scand. 36, 427, 1961

KUSCHINSKY, G., H.LÜLLMANN — Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 6.Aufl.

KUSCHINSKY, K. — Zum zellulären Wirkungsmechanismus von Neuroleptika. Dtsch.med.Wschr. 1oo, 14o5 - 14o8, 1975

LADER, M. — Plasmaconcentration of tricyclic antidepressive drugs. I.Clin.Pharmac. 1, 281 - 283, 1974

LEE, F.E. — Imipramine overdosage-report of a fatal case. Brit.med.J. 1, 338, 1961

LINDBRINK, P., G.JONSSON, K.FUXE — The effects of imipramine-like drugs and antihistamine drugs on uptake mechanismus in the central noradrenaline and 5-hydroxytriptamine neurons. Neuropharmacology 1o, 527 - 532, 1971

LIPSCOMB, D.J., B.WIDDOP — Studies with activated charcoal in the treatment of drug overdosage using the pig as an animal model. Arch.Toxicol. 34, 47 - 46, 1975

LLOYD, T.W., D.R.HART, S.A.TORODE — Amitriptyline Poisoning. Lancet 2, 716 - 717, 1967

LOUS, CH., H.OLBING, H.G.BOHLMANN, A.PHILIPPOU, V.HEIMSOTH — Zur Behandlung der Imipraminvergiftung beim Kind. Dtsch.med.Wschr. 95, 2o78, 197o

LUM, V., E.S.KRISTIANSEN — Kardiale Komplikationen bei der Tofranil Behandlung. Wien, med.Wschr. 11o, 754, 196o

MANOGUERRA, A.S. — Poisoning with tricyclic antidepressant drugs. Clin.Toxicol. 2 (1o), 149 - 158, 1977

MANOGUERRA, A.S., E.RUIZ — Physostigmine treatment of anticholinergic poisoning. J.Am.Coll.Emergency Physicians 5, 125, 1967

MARSHALL, A., K.MOORE — Pulmonary desease after amitriptyline overdosage. Brit.med.J. 1, 716 - 717, 1973

MASTERS, A.B. — Delayed death in imipramine poisoning. Brit.med.J. 3, 866 - 867, 1967

MEINHART, K., A.NIKIFOROV, W.VYCUDILIK — Der Nachweis und die Bestimmung von Maprotilin (Ludiomil^{R}) in Leichenmaterial. Arch.Toxicol. 33, 65 - 71, 1974

MINDER,R., F.SCHNETZLER, M.H.BICKEL — Hepatic and extrahepatic metabolism of the psychotropic drugs chlorpromazine, imipramine and imipramine-N-oxide. Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 268, 334 - 347, 1971

MOODY, J.P., A.C.TAIT, A.TODRICK — Plasma levels of imipramine and desmethylimipramine during therapy. Brit.J.Psychiatr. 113, 183 - 193, 1967

MÜLLER, V., D.BURCKHARDT — Die Wirkung tri- und tetrazyklischer Antidepressiva auf Herz und Kreislauf. Schweiz.med.Wschr. 1o4, 1911, 1974

MÜLLER, J.
R.MÖLLER,
K.SCHMIDT
Kasuistischer Beitrag zur kardiotoxischen Wirkung trizyklischer Antidepressiva.
Herz-Kreislauf 6, 491 - 494, 1974

MÜLLER, J.,
S.SCHULZE
Imipramine cardiotoxicity: an electrocardiographic and haemodynamic study in rabbits.
Acta pharmacol. et toxicol. 46,
191 - 199, 198o

NAGY, A. — Blood and brain concentration of imipramine, clomipramine and their monomethylated metabolites after oral and intramuskular administration in rats. J.Pharm.Pharmacol. 29, 1o4 - 1o7, 1977

NAGY, A. — The kinetiks of imipramine-N-oxide in rats. Acta pharmacol.et toxicol. 42, 68 - 72, 1978

NAGY, A., T.HANSEN — The kinetics of Imipramine-N-oxide in man. Acta pharmacol. et toxicol. 42, 58 - 67, 1978

NAGY, A., R.JOHANSSON — Plasma levels of imipramine and desipramine in man after different routes of administration. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 29o, 145 - 16o, 1975

NAGY, A., L.TREIBER — Quantitative determination of imipramine and desipramine in human blood plasma by direct densiometry of thin layer chromatograms. J.Pharm.Pharmacol. 25, 599 - 6o3, 1973

NATIONAL DISEASE AND THERAPEUTIC INDEX — Listings for October 1973 to September 1974. Ambler, Pa, IMS America Inc., 1974

NEWTON, R.W. — Physostigmine salicylate in the treatment of tricyclic antidepressant overdosage. J.A.M.A. 231, 941 - 943, 1975

NOACK, C.H.
A death from overdosage of Tofranil. Med.J.Aus. 2, 182, 196o

NOBLE, J., H.MATTHEW
Acute poisoning by tricyclic anti-depressants: Clinical features and management of 1oo patients. Clin.Toxicol. 2, 4o3 - 4o7, 1969

OLIVER-MARTIN, R., D.MARZIN, E.BUSCHENSCHUTZ, P.PICHOT, J.BOISSIER
Concentration plasmatiques de l'imipramine et de la desmethylimipramine et effect anti-depresseur au cours d'un traitement controlé. Psychopharmacologia 41, 187 - 195, 1975

OPPENHEIMER, C., L.PINCUSSEN
Tabulae Biologicae. W.Junk, Berlin W. 15, 1925 Band 2, 5o6

OREOPULOS, D.G. S.LAL
Recovery from massive amitriptyline Overdosage. Lancet 2, 221, 1968

PARK, J., A.T.PROUDFOTT — Acute poisoning with maprotiline hydrochloride. Brit.med.J. 1, 1573, 1977

PEDERSEN, R.S. — Haemoperfusion in tricyclic antidepressant poisoning. The Lancet, January 19, 154, 198o

PENNY, R. — Imipramine hydrochloride poisoning in childhood. Am.J.Diseases Child. 116, 181, 1968

PETIT, J.M. G.D.SPIKER, J.F.RUWITCH, V.E.ZIEGLER, A.N.WEISS, J.T.BIGGS — Tricyclic antidepressant plasma levels and advers effects after overdose. Chlin.Pharmacol.Ther.Vol. 21, No. 1, 47 - 51, 1977

PETTI, T., M.CAMPBELL — Imipramine and seizures. Am.J.Psych. 132 (5), 538, 1975

POST, M.L., O.KENNARD, A.S.HORN — Stereoselektive blockade of the dopamine receptor and the x-ray structures of the alpha and beta-flupentixol. Nature 256, 342 - 343, 1975

PUECK, A.J., H.FRANCIS, P.SIMON — Imipramine antagonism of apomorphin induced hypothermia: a non-dopaminergic interaction. European journal of pharmacology Vol.47, No. 1, 125, 1978

RAEDER, E.A., D.BURCKHARD, H.NEUBAUER, R.WALTER, M.GASTPAR
Long-term tri- and tetra- cyclic antidepressants, myocardial contractility and cardiac rhythm.
Brit.med.J. 2, 668 - 667, 1978

RAISFELD, I.H.
Cardiovascular complications of antidepressant therapy.
Amer.Heart J. 83, 129, 1972

RASENACK, V., W.GATTENLÖHNER
Trizyklische Antidepressiva: Klinik und Therapie der Intoxikation.
Dtsch.med.Wschr. 1o1, 1165 - 1168, 1976

RASMUSSEN, J.
Amitriptyline and imipramine poisoning.
Lancet, 2, 85o, 1965

RAUWS, A.G., J.VAN NOORDWIJK
Activated charcoal in tricyclic drug overdoses.
Brit.med.J. 4, 298, 1972

RAUWS, H.G., M.OLLING
Treatment of experimental imipramine and desipramine poisoning in the rat.
Arch.Toxicol. 35, 97 - 1o6, 1976

RICHARDSON, H.L., K.I.GRAUPNER, M.E.RICHARDSON
Intramyocardial lesions in patients dying suddenly unexpectedly.
J.Amer.med.Ass. 195, 254, 1966

ROBERTS, R.J., S.MÜLLER, R.M.LAUER
Propanolol in the treatment of cardiac arrhythmias with amitriptyline intoxication.
J.Pediat. 82, 65, 1973

ROSE, J.B.
Tricyclic antidepressant toxicity.
Clinical Toxicology 11 (4), 391 - 4o2, 1977

ROSENBLOOM, P.M., A.D.BASS — A lung perfusion preparation for the study of drug metabolism. J.appl.Physiol. 29, 138 - 144, 197o

ROSS, S.B., A.L.RENYI — Tricyclic Antidepressant Agents (I). Comparison of the Inhibition of the uptake of ^{3}H-noradrenaline and ^{14}C-5-hydroxytryptamine in slices and crude synaptosome preparations of the midbrain-hypothalamus region of the rat brain. Acta pharmacol. et toxicol. 36, 382 - 394, 1975

ROSS, S.B., A.L.RENYI — Tricyclic antidepressant Agents (II). Effect of oral administration on uptake of ^{3}H-noradrenaline and ^{14}C-5-hydroxytryptamine in slices of the midbrain-hypo-thalamus region of the rat. Acta pharmacol. et toxicol. 36, 395 - 4o8, 1975

ROSS, S.B., A.L.RENYI, S.O.ÖGREN — Inhibition of the uptake of noradrenaline and 5-hydroxyptryptamine by chlorphentermine and chlorimipramine. Eur.J.Pharmacol. 17, 1o7 - 112, 1972

ROSS, S.B., A.L.Renyi, S.O.ÖGREN — A comparsion of the inhibitory activities of iprindole and imipramine on the uptake of 5-hydroytryptamine and noradrenaline in brain slices. Life Sciences 1o, 1267 - 1277, 1971

RUEDY, J. — Acute drug poisoning in the adult. Can.med.Assoc.J. 1o9, 6o3, 1973

RUMACK, B.H. Anticholinergic poisoning: Treatment with physostigmine. Pediatrics 52, 449 - 451, 1973

SACKS, M.H., H.J. BONFORTE, R.P.LASSER, I.DIMICH
Cardiovascular complications of imipramine intoxication. J.Amer.med.Ass. 2o5, 588 - 59o, 1968

SCHÄRER, K.
Toxizitätsstudien mit Amitriptylin. Schweiz.med.Wschr. 95, 173, 1965

SEDAL, L., M.G.KORMAN, P.O.WILLIAMS, G.MUSHIN
Overdosage of tricyclic antidepressants. Med.J.Austr. 2, 74 - 79, 1972

SEEMANN, P., T.LEE
Antipsychotic drugs: Direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. Science 188, 1217 - 1219, 1975

SESSO, A.M., R.C.SNYDER, C.E.SCHOTT
Propanolol in imipramine poisoning. Amer.J.Dis.Child. 126, 847, 1973

SIDDIQUI, J.H., M.M.VAKASSI, M.F.GHANI
Cardiac effects of amitrptyline overdosage. Curr.ther.Res. 22, 321, 1977

SIDIROPOULOS, D., M.H.BICKEL
Eine tödliche Vergiftung mit Imipramin in kleiner Dosis bei einem Kleinkind. Schweiz.med.Wschr. 1o1, 851 - 854, 1971

SIGG, E.B., M.OSBORNE, B.KOROL
Cardiovasvular effects of imipramine. J.Pharmacol.exp.Ther. 141, 237, 1963

SJÖQUVIST, F., D.G.BERGFORS, O.BORGA, M.LIND, H.YGGE
Plasma disappearance of nortriptyline in an newborn infant following placental transfer from an intoxicated mother: evidence for drug metabolism. Pediatrics 8o, 496 - 5oo, 1972

SJÖQUVIST, F., F.BERGLUND, O.BORGA, W.HAMMER, S.ANDERSSON, L.THORSTRAND — The pH-dependent excretion of monomethylated tricyclic antidepressants. Clin.Pharmacol.Ther. 1o, 826 - 833, 1969

SLOMAN, L. — Myocardial infarction during imipramine treatment of depression. Canad.med.Ass.J. 82, 2o, 196o

SNYDER, B.D., L.BLONDE, W.R.MC WHIRTER — Reversal of amitriptyline intoxication by physostigmine. J.Amer.med.Ass. 2o3, 1433 - 1434, 1974

SPIKER, D.G., A.N.WEISS, S.S.CHANG, J.F.RUWITSCH, J.T.BIGGS — Tricyclic antidepressant overdose, clinical presentation and plasma levels. Clin.Pharmacol.Ther. 18, 539 - 546, 1975

STEEL, C.M., J.O'DUFFY, S.S.BROWN — Clinical effects and treatment of imipramine and amitriptyline poisoning in children. Brit.med.J. 3, 663 - 667, 1967

SUEBLINGVONG, V., J.F.WILSON — Myocardial damage due to imipramine intoxication. J.Pediat. 74, 475, 1969

SUNSHINE, J., J.BÄUMLER — A fatal case of poisoning with amitriptyline. Nature (London) 199, 11o3, 1963

SUNSHINE, J., S.J.YAFFE — Amitriptyline Poisoning. Amer.J.of Dis.Child. 1o6, 5o1 - 5o6, 1963

TAYLOR, D.J.E., R.A.BRAITHWAITE — cardiac effects of tricyclic antidepressants medication. A preliminary study of nortriptyline. Brit.Heart J.Vol. 4o, No. 9, 1oo5, 1978

THEOBALD, W., O.BÜCH, H.A.KUNZ — Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung vegetativer Funktionen durch Psychopharmaka im akuten Tierversuch. Arzneimittel-Forschung 15, 117, 1965

THEOBALD, W., O.BÜCH, H.A.KUNZ, C.MOTPURGO — Zur Pharmakologie von Metaboliten des Imipramins. Med.Pharmacol.Exp. 15, 187, 1966

THEOBALD, W., O.Büch, H.A.KUNZ, C.MOTPURGO, E.G.STENGER, G.WILHELMI — Vergleichende pharmakologische Untersuchungen mit Tofranil, Pertrofan und Insidon. Arch.int.Pharmacodyn.Thér. 148, 56o, 1964

THIEMANN, H.H., L.OTTO, H.FRITZ — Tödliche Vergiftung durch Imipramin. Dtsch.Gesundh. - Wes. 22, 1719 - 1722, 1967

THOMPSON, G.A. — Amitriptyline overdosage. Drug Intel.Clin.Pharm. 7, 451 - 458, 1973

THORSTRAND, C. — Cardiovaskular effects of poisoning with tricyclic antidepressants. Acta med.scand. 195, 5o5 - 514, 1974

THORSTRAND, C. Clinical features in poisonings by tricyclic antidepressants with special reference to the E.C.G.
Acta med.Scand. 199, 337, 1976

TRAUTMANN, A. Die Dialyse von Arzneimitteln und Giften.
Med.Klin. 67,141o - 1492, 1972

VANCE, M.A., S.M.ROSS, W.R.MILLINGTON, J.B.BLUMBERG
Potentiation of tricyclic antidepressant toxicity by physostigmine in mice.
Clinical Toxicology 11 (4) 413 - 421, 1977

VEST, M., H.R.HIRT, A.OLAFSON, J.GIRARD
Zwei tödliche Vergiftungen mit Imipramin (Tofranil) und Dibenzepin (Noveril) bei Kleinkindern.
Schweiz.med.Wschr. 99, 1157 - 1162, 1969

VOLANS, G.N.
The role of charcoal haemoperfusion in the active management of poisoning.
Acta Pharmacol. et Toxicol. Vol. 41 Suppl. II, 38, 1977

WOOD, C.A., J.R.BROWN, J.H.COLEMAN, W.E.EVANS
Management of tricyclic antidepressant toxicities.
Diseases of the Nervous System Vol. 37, No. 8, 459 - 461, August 1976

WOODHEAD, R.
Cardiac rhythm in tricyclic antidepressant poisoning.
Clinical toxicology 14 (5), 499 - 5o5, 1979

WORM, K.
Fatal amitriptyline poisoning. Determination of the drug in forensic-chemical material.
Acta pharmacol toxicol. 27, 439, 1969

YOUNG, J.A., W.H.GALLOWAY — Treatment of servere imipramine poisoning. Arch.Diseases Child. 46, 353, 1971

ZIEGLER, V.E., P.J.CLAYTON, J.R.TAYLOR, B.T.CO, J.T.BIGGS — Nortriptyline plasma levels and therapeutic response. Clin.Pharmacol.Ther. 2o, 458 - 463 1976

ZIEGLER, V.E., T.A.FULLER, J.T.BIGGS — Nortriptyline and 1o-hydroxy-nortriptyline plasma concentrations. J.Pharm.Pharmacol. 28, 849 - 85o, 1976

ZIEGLER, V.E., BUN TEE CO, J.R.TAYLOR, P.J.CLAYTON, J.T.BIGGS — Amitriptyline plasma levels and therapeutic response. Clin.Pharmacol.Ther.Vol. 19, No. 6, 795 - 8o1, 1976

LEBENSLAUF

Am 2.Juli 1946 wurde ich in Oppenheim am Rhein, als Sohn des Kaufmann Ernst Dietz und seiner Ehefrau Margarethe Dietz geb. Triebel, geboren. In Oppenheim besuchte ich die Volksschule und das Gymnasium. Dort bestand ich am 1.März 1966 das Abitur.

An der Johannes Guttenberg Universität in Mainz studierte ich von 1966 bis 1972 Medizin. Am 5.September 1972 legte ich in Mainz das Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich im Rotkreuzkrankenhaus Mariendorf in Berlin, im Krankenhaus St.Marienwörth in Bad Kreuznach und im St.Josephskrankenhaus in Koblenz. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 1.Februar 1974. Vom 4.2.1974 bis zum 3o.4.1975 war ich als Truppenarzt in einem Pionierbatallion der Bundeswehr eingesetzt.

Vom 1.Juli 1975 bis zum 31.August 1976 arbeitete ich an der chirurgischen Abteilung des St.Martinkrankenhauses in Koblenz. Danach begann ich am 1.September 1976 meine Tätigkeit am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Julius Maximilians Universität Würzburg bei Herrn Prof.Dr.Henschler. Am 1.Januar 1978 wechselte ich in die Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der Universität Würzburg, wo ich mich zur Zeit in der Facharztausbildung befinde.

Am 8.August 1973 habe ich in Koblenz meine Frau Dagmar Dietz geb. Zänkert geheiratet. Aus dieser Ehe sind 3 Kinder hervorgegangen.

Werner Dietz

Herrn Professor Dr.Henschler danke ich für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates.
Ebenso gilt mein besonderer Dank Fräulein Bleyfuß und Fräulein Ahamen für ihre freundliche Unterstützung.
Herrn Dr.rer.nat.K.Schindler danke ich für die Hilfe bei der Auswertung der Daten.

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80